Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 17.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1 Modul 1 – allgemeine Informationen **6**
1.1 Administrative Informationen 6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 34

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 28
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 29
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-LC13	EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer–specific module
EORTC QLQ-OES18	EORTC Quality of Life Questionnaire – Oesophageal cancer–specific module
EQ-5D-5L VAS	EuroQol 5-Dimension 5-Level questionnaire – Visual Analogue Scale
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom

Abkürzung	Bedeutung
	22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IRRC	Independent Radiology Review Committee
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non–Small Cell Lung Cancer)
nsqNSCLC	Nicht-plattenepitheliales NSCLC (Non-squamous NSCLC)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD-1	Programmed-Cell-Death-Protein 1
PD-L1/2	Programmed-Cell-Death-Ligand 1/2
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
sqNSCLC	Plattenepitheliales NSCLC (Squamous NSCLC)
SUE	Schwerwiegendes UE
TPS	Tumor proportion score
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Accord Healthcare GmbH
Anschrift:	Hansastraße 32 80686 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Accord Healthcare S.L.U.
Anschrift:	World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n Edifici Est, 6a Planta 08039 Barcelona, Spanien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Serplulimab
Handelsname:	HETRONIFLY®
ATC-Code:	L01FF12
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	50039
Pharmazentralnummer (*PZN)*	19513073
ICD-10-GM-Code	Anwendungsgebiet A (Nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (nsqNSCLC)) C33 Bösartige Neubildung der Trachea C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9) Anwendungsgebiet B (Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC[1])) C15.- Bösartige Neubildung des Ösophagus (C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9) Anwendungsgebiet C (Plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (sqNSCLC)) C33 Bösartige Neubildung der Trachea C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9)

[1] Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden in der Literatur synonym für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendet. Im vorliegenden Dossier wird ESCC verwendet.

Alpha-ID	Anwendungsgebiet A (nsqNSCLC): I25478, I107749, I106711, I25477, I17812, I22628, I22630, I24288, I24594, I25479, I25480, I30009, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30022, I30023, I30024, I30025, I67012, I102593, I102594, I102595, I105745, I105746, I105747, I116690, I116693, I67014, I74251, I16099, I74254, I74342 Anwendungsgebiet B (ESCC): I133617, I133618, I136524, I133621, I133622, I136523, I136380, I113992, I30822, I29934, I105557, I134533, I29935, I134535, I134243, I19684, I19682, I19683, I19681 Anwendungsgebiet C (sqNSCLC): I25478, I107749, I106711, I25477; I17811, I22628, I22630, I24288, I24594, I24595, I25479, I25480, I30009, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30022, I30024, I102593, I102594, I102595, I105745, I105746, I105747, I110813, I111154, I111155, I116362, I116363, I116392, I116690, I116693

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (nsqNSCLC) 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	30.04.2026	A
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC) 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	30.04.2026	B
Plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (sqNSCLC) 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	19.06.2026	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Kleinzelliges Bronchialkarzinom HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) indiziert	03.02.2025

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A (nsqNSCLC)	a) Erwachsene mit nsqNSCLC mit einer **PD-L1-Expression ≥ 50 %** der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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; Erstlinientherapie	− Pembrolizumab als Monotherapie *oder* − Atezolizumab als Monotherapie *oder* − Cemiplimab als Monotherapie *oder* − Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* − Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* − Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
		(kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* − Atezolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* − Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* − Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)
	b) Erwachsene mit nsqNSCLC mit einer **PD-L1-Expression < 50 %** der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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; Erstlinientherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von − Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, − Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), − Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, − Atezolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel und Carboplatin, − Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, − Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, − Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, − Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
		Richtlinie und − Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel
B (ESCC)	a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen **CPS ≥ 5 und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 %** aufweisen oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen **CPS ≥ 10** aufweisen; Erstlinientherapie	− Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%) *oder* − Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%) *oder* − Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
	b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore einen **CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 %** aufweisen; Erstlinientherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Serplulimab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie: – Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
C (sqNSCLC)	a) Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer **PD-L1-Expression ≥ 50 %** der Tumorzellen; Erstlinientherapie	− Pembrolizumab als Monotherapie *oder* − Atezolizumab als Monotherapie *oder* − Cemiplimab als Monotherapie *oder* − Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder*

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
		− Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* − Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* − Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)
	b) Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer **PD-L1-Expression < 50 %** der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von − Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, − Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), − Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, − Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, − Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, − Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und − Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A (nsqNSCLC)

Für den Wirkstoff Serplulimab fand am 08. Oktober 2025 eine Beratung zur zVT beim G-BA gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderung 2025-B-217).

Der G-BA definierte die im vorherigen Abschnitt dargestellte zVT für das oben dargestellte Anwendungsgebiet von Serplulimab (Tabelle 1-6).

Der G-BA weist im Rahmen der Niederschrift darauf hin, dass für Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2) eine Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI)-Therapie angezeigt ist, wenn dieser Zustand vorwiegend durch die Tumorerkrankung bedingt ist. Der G-BA führt weiter aus, dass Patienten auf Basis ihres Allgemeinzustands und relevanter Komorbiditäten patientenindividuell behandelt werden sollten und für einige dieser Patienten neben der ICI-Kombinationstherapie auch eine alleinige Chemotherapie in Betracht gezogen werden soll, sofern die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten bedingt ist.

Nach Ansicht von Accord Healthcare GmbH schließt diese Herleitung der patientenindividuell geeigneten Behandlung aus, dass die gleichen Patienten für eine alleinige Chemotherapie und eine ICI-Therapie infragekommen. Für Patienten, für die eine Behandlung mit ICI angezeigt ist, kommt eine alleinige Behandlung mit einer Mono- oder Kombinationschemotherapie nicht infrage bzw. stellt diese nicht die individualisierte Therapie gemäß Leitlinien dar.

Patienten mit nsqNSCLC profitieren in der Regel nicht ausreichend von einer alleinigen Chemotherapie. Die ASCO- und NCCN-Leitlinien empfehlen Immuntherapie plus Chemotherapie als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC. Eine alleinige Chemotherapie wird nur noch bei Kontraindikationen gegen Immuntherapie in Erwägung gezogen. Insgesamt gilt die alleinige Chemotherapie heute als veraltet und wird zunehmend durch immunonkologische Strategien ersetzt.

Die Accord Healthcare GmbH sieht daher in der durch den G-BA festgelegten zVT-Aspekte, denen sie in ihrer vorliegenden Form nicht vollumfänglich zustimmen kann.

Anwendungsgebiet B (ESCC)

Auf Anforderung der Accord Healthcare GmbH (Beratungsanforderung 2025-B-219) hat am 09. Oktober 2025 gemäß § 8 der AM-NutzenV ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren, stattgefunden.

Tabelle 1-6 zeigt die vom G-BA in diesem Beratungsgespräch genannte zVT und die entsprechend der Zulassung angepassten Populationen. Accord Healthcare GmbH folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT (Details siehe Abschnitt 3.1.2 in Modul 3B).

Anwendungsgebiet C (sqNSCLC)

Eine Beratung zur zVT fand am 08. Oktober 2025 beim G-BA gemäß § 8 der AM-NutzenV zum Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom statt (Beratungsanforderung 2025-B-218).

Der G-BA definierte die im vorherigen Abschnitt dargestellte zVT für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC (Tabelle 1-6).

Der G-BA weist im Rahmen der Niederschrift darauf hin, dass für Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) eine ICI-Therapie angezeigt ist, wenn dieser Zustand vorwiegend durch die Tumorerkrankung bedingt ist. Der G-BA führt weiter aus, dass Patienten auf Basis ihres Allgemeinzustands und relevanter Komorbiditäten patientenindividuell behandelt werden sollten und für einige dieser Patienten neben der ICI-Kombinationstherapie auch eine alleinige Chemotherapie in Betracht gezogen werden soll, sofern die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten bedingt ist.

Nach Ansicht von Accord Healthcare GmbH schließt diese Herleitung der patientenindividuell geeigneten Behandlung aus, dass die gleichen Patienten für eine alleinige Chemotherapie und eine ICI-Therapie infragekommen. Für Patienten, für die eine Behandlung mit ICI angezeigt ist, kommt eine alleinige Behandlung mit einer Mono- oder Kombinationschemotherapie nicht infrage bzw. stellt diese nicht die individualisierte Therapie gemäß Leitlinien dar.

Patienten mit sqNSCLC profitieren in der Regel **nicht ausreichend von einer alleinigen Chemotherapie**. Die AWMF- und ASCO-Leitlinien empfehlen Immuntherapie plus Chemotherapie als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC. Eine alleinige Chemotherapie wird nur noch bei Kontraindikationen gegen Immuntherapie in Erwägung gezogen. Insgesamt gilt die alleinige Chemotherapie heute als veraltet und wird zunehmend durch immunonkologische Strategien ersetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die

Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A (nsqNSCLC)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse ASTRUM-002 Studie. Die doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Phase-3-Studie ASTRUM-002 (NCT03952403) untersuchte die Sicherheit und Verträglichkeit sowie klinische Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed als Erstlinientherapie für Patienten mit Stadium IIIB/IIIC oder IV nsqNSCLC.

Signifikante Vorteile im **Gesamtüberleben (overall survival, OS)** sowie beim **progressionsfreien Überleben** (PFS) wurden für Serplulimab nachgewiesen. Zum finalen Datenschnitt 07. August 2025 zeigte die Analyse des OS ein medianes Gesamtüberleben von 26,8 Monaten (95 %-KI: 21,22; 30,88) in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu 20,3 Monaten (95 %-KI: 16,169; 24,64) in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe. Das stratifizierte Hazard Ratio (HR) für das OS lag bei 0,66 (95 %-KI: 0,518; 0,829; p = 0,0004), das unstratifizierte HR betrug 0,67 (95 %-KI: 0,529; 0,839; p = 0,0005). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45,4 Monate (95 %-KI: 43,27; 49,05). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten eine Trennung zugunsten von Serplulimab nach etwa 4-monatiger Behandlung, was auf einen frühen Wirkeintritt der additiven Immuntherapie mit Serplulimab hinweist. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 52,8 % (95 %-KI: 45,74 %; 59,30 %) und 44,5 % (95 %-KI: 37,51 %; 51,24 %); was darauf hindeutet, dass die Serplulimab + Chemotherapie zu deutlich höheren Überlebensraten im Verglich zur Placebo + Chemotherapie führt.

Die signifikanten OS-Ergebnisse wurden durch den statistisch signifikanten primären Endpunkt **PFS** (bewertet durch IRRC, basierend auf RECIST v1.1) untermauert. Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie reduzierte das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod signifikant um 46 % (HR = 0,54; 95 %-KI: 0,428; 0,679; p < 0,0001). Das mediane PFS in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe betrug 11,0 Monate (95 %-KI: 8,44; 12,71) im Vergleich zur Placebo + Chemotherapie-Gruppe mit 5,7 Monaten (95 %-KI: 4,86; 6,90). Nach 18 Monaten betrug die PFS-Rate 36,9 % (95 %-KI: 29,88 %; 43,88 %), und 16,8 % (95 %-KI: 11,59 %; 22,80 %) in den beiden Behandlungsgruppen. Darüber hinaus zeigte die Kaplan-Meier-Kurve zum PFS eine Überlegenheit der Patienten der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu der Placebo + Chemotherapie-Gruppe ab dem 3. Behandlungsmonat.

Die Erfassung des **Gesundheitszustandes** erfolgte mit dem standardisierten EQ-5D-5L VAS und zeigte zunächst während der Behandlung eine stärkere Abnahme des mittleren VAS-Wertes in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zur Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe. Am Ende der Follow-up-Visite waren die Veränderungen der VAS-Werte allerdings im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und lagen bei −6,3 ± 17,27 und −8,3 ± 18,31. Die EORTC QLQ-C30-Werte für jede Domäne ergaben für die Patienten beider Behandlungsgruppen Reduktionen gegenüber der Baseline in den Werten der Gesamtgesundheit/QoL-Domänen und 5 funktionellen Domänen, wobei die numerische

Abnahme in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe größer war als in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe. Die Werte in den 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen lagen alle über dem Wert zu Baseline. Die Bewertung der Lebensqualität, gemessen anhand der EORTC QLQ-LC13 Fragebögen zeigte für die Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe eine leichte Verbesserung für Husten und Hämoptyse gegenüber Baseline. In den Symptomskalen/Einzelsymptomen (Dyspnoe Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter) sowie Schmerzen (andere Körperteile) wurde ein leichter Anstieg für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Zusammengefasst zeigte die Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe eine insgesamt vergleichbare **Lebensqualität** und einen vergleichbaren **Gesundheitszustand** im Vergleich zur Placebo + Chemotherapie-Gruppe. Im Bezug zu einzelnen Symptomen wie Husten und Hämoptyse zeigte die Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe einen Trend zu einer Verbesserung.

Serplulimab zeigt auch ein günstiges und kontrollierbares **Sicherheitsprofil**. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 und Todesfällen waren insgesamt zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Insgesamt erlebten mehr Patienten in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu Patienten in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe UEs, die zum Abbruch der Behandlung führten (11,2 % vs. 6,2 %). UEs, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten, wurden insgesamt bei mehr Patienten in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe als in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe beobachtet (61,2 %; 39,2 %). Auch unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) traten vermehrt in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe auf, mit einer Inzidenz von 31,8 % im Vergleich zu 13,9 % in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe. In der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe wurde bei keinem Patienten eine Infusionsreaktion festgestellt, während in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe lediglich ein Patient (0,5 %) eine als schwerwiegend (CTCAE Grad 4) eingestufte Infusionsreaktion aufwies. Alle in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe beobachteten UESI waren immunvermittelte UEs. Die Inzidenz solcher immunvermittelter UEs wurde bereits in früheren Studien mit zugelassenen Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern dokumentiert und entspricht somit den zu erwartenden Effekten. Darüber hinaus deutet das Sicherheitsprofil von Serplulimab darauf hin, dass sich immunvermittelte UEs hauptsächlich als endokrine und pulmonale Toxizitäten manifestieren, was ein bekannter Effekt innerhalb der Wirkstoffklasse der PD-1/PD-L1-Inhibitoren ist.

Die Behandlung mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zeigte somit ein günstiges und kontrollierbares Sicherheitsprofil bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nsqNSCLC. Die beobachteten Sicherheitsmerkmale stimmten sowohl mit den Ergebnissen aus früheren klinischen Studien zu Serplulimab als auch mit den Sicherheitsprofilen der derzeit verfügbaren PD-1/PD-L1 Inhibitoren überein, wobei keine neuen Sicherheitssignale identifiziert wurden.

Anwendungsgebiet B (ESCC)

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie (Cisplatin + 5-Fluorouracil) im Vergleich zu Placebo in

Kombination mit einer Chemotherapie auf Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, Phase-3-Studie ASTRUM-007 (NCT03958890). Die Studienergebnisse belegen einen großen klinischen Nutzen von Serplulimab + Chemotherapie im Vergleich zum Studienkomparator.

Zum Datenschnitt 9. Januar 2023 zeigte die Analyse des **Gesamtüberlebens** ein medianes OS von 14,8 Monaten (95 %-KI: 13,11–16,66) in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu 11,2 Monaten (95 %-KI: 9,69–13,86) in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 30,1 % (95 %-KI: 24,91–35,44) in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe gegenüber 18,8 % (95 %-KI: 12,96–25,58) in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe. Das HR für das OS lag bei 0,70 (95 %-KI: 0,568–0,862) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von 0,0007.

Die OS-Ergebnisse werden durch das statistisch signifikante Ergebnis im **PFS** unterstützt. Serplulimab + Chemotherapie reduzierte das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um 42 % (HR = 0,58; 95 %-KI: 0,465–0,716; p < 0,0001). Das mediane PFS in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe betrug 6,5 Monate (95 %-KI: 5,75–7,10) im Vergleich zu 5,3 Monaten (95 %-KI: 4,34–5,55) in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe.

Die Bewertung der **Lebensqualität**, gemessen anhand der EORTC QLQ-C30- und QLQ-OES18-Fragebögen, zeigte eine insgesamt vergleichbare Lebensqualität, wobei die Dysphagie-Skala und das Item „Verschlucken“ in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe eine deutliche numerische Verbesserung aufwiesen.

Zusätzlich zu der nachgewiesenen Wirksamkeit zeigte Serplulimab ein günstiges und kontrollierbares **Sicherheitsprofil**. Die Inzidenz und Schwere von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie von UE, die zum Abbruch oder zur Unterbrechung der Behandlung führen, waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Immunvermittelte UE traten bei 37,2 % der mit Serplulimab + Chemotherapie behandelten Patienten und bei 19,0 % der mit Placebo + Chemotherapie behandelten Patienten auf; diese waren in beiden Gruppen überwiegend von niedrigem Schweregrad (Grad < 3: 91,1% [Serplu + Chemo] vs. 97,0 % [Placebo + Chemo]) und durch Therapieunterbrechungen oder die Gabe von Kortikosteroiden gut handhabbar. Das Sicherheitsprofil von Serplulimab war insgesamt ähnlich im Vergleich zu anderen für die gleiche Indikation zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie auch im „Extension of indication variation assessment report“ der EMA festgestellt wurde.

Die Erstlinienbehandlung mit Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie zeigte im Vergleich zur Chemotherapie klinisch relevante und signifikante Vorteile für Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem/rezidiviertem oder metastasiertem ESCC. Die Behandlung verbesserte sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben und wies dabei ein kontrollierbares Sicherheitsprofil auf.

Anwendungsgebiet C (sqNSCLC)

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Phase-3-Studie ASTRUM-004 (NCT04033354) untersuchte die Sicherheit und Verträglichkeit sowie klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-

Paclitaxel als Erstlinientherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC, die zuvor keine systemische Behandlung erhalten hatten.

Signifikante Vorteile im Gesamtüberleben sowie im progressionsfreien Überleben wurden für Serplulimab nachgewiesen. Zum Datenschnitt am 31. Januar 2023 betrug das mediane **Gesamtüberleben** in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe 22,70 Monate (95 %-KI: 18,60; 27,40) im Vergleich zur Placebo + Chemotherapie-Gruppe mit 18,23 Monaten (95 %-KI: 14,13; 20,60). Das stratifizierte HR für das OS lag bei 0,73 (95 %-KI: 0,58; 0,93, p = 0,010), demnach reduzierte die Behandlung mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel das Sterberisiko signifikant um 27 %. In der gesamten ITT-Population betrug der mediane **PFS** (bewertet durch IRRC, basierend auf RECIST v1.1) in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe 8,31 Monate (95 %-KI: 7,00; 9,79) bzw. in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe 5,72 Monaten (5,13; 6,83). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Serplulimab + Chemotherapie signifikant länger als in der Placebo + Chemotherapie-Gruppe (HR = 0,55; 95 %-KI: 0,43; 0,69, p < 0,001). Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel reduzierte demnach das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod signifikant um 45 %. Die 12-Monats-PFS-Raten lagen bei 39,6 % bzw. 13,4 %, die 24-Monats-PFS-Raten bei 25,2 % bzw. 6,4 %. Die Verlängerung des medianen PFS und die deutliche Reduktion des Risikos für eine Krankheitsprogression oder das Eintreten des Todes unterstreichen die Wirksamkeit von Serplulimab und weisen auf einen langfristigen Überlebensvorteil durch Serplulimab hin.

Die Erfassung der **Lebensqualität** erfolgte mittels des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens zeigte Vergleichbare Lebensqualität mit einem Trend zur Verbesserung krankheitsbedingter Symptome wie Atemnot, Husten und Hämoptyse in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zur Placebo + Chemotherapie-Gruppe verbessert waren.

Zusätzlich zu der nachgewiesenen Wirksamkeit zeigte Serplulimab ein tolerierbares und kontrollierbares **Sicherheitsprofil**. Die Häufigkeiten von UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegenden UEs (SUEs), UEs, die zum Tod führten, und UEs, die zu einer Unterbrechung der Einnahme bzw. dem vollständigen Absetzen führten, waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel als Erstlinienbehandlung wurde bei Patienten mit sqNSCLC gut vertragen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Mehr Patienten in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe erlebten immunvermittelte UEs im Vergleich zur Placebo + Chemotherapie-Gruppe (29,6 % vs. 17,3 %), was auf den Wirkmechanismus von Serplulimab zurückzuführen ist und mit früheren Berichten über Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper übereinstimmt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erstlinienbehandlung mit Serplulimab in Kombination mit Nab-Paclitaxel statistisch signifikant sowohl das Gesamtüberleben sowie das Risiko für eine Progression oder Tod reduzierte, unter einem kontrollierbaren Sicherheitsprofil, welches mit etablierten PD-1-Inhibitoren übereinstimmt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Serplulimab sind mit denen etablierter, für diese Indikation zugelassener PD-1-Inhibitoren vergleichbar. Darüber hinaus zeigte die Behandlung mit Serplulimab eine vergleichbare

Lebensqualität für diese Patienten, mit einem positiven Trend zur Verbesserung bei Symptomen wie Atemnot, Husten und Hämoptyse.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A (nsqNSCLC)	Erwachsene mit nsqNSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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; Erstlinientherapie	Ja
B (ESCC)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren; Erstlinientherapie	Ja
C (sqNSCLC)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC; Erstlinientherapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A (nsqNSCLC)

Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte nsqNSCLC ist eine schwerwiegende Erkrankung mit weiterhin ungünstiger Prognose, da kurative Therapieoptionen für die meisten Patienten nicht mehr infrage kommen. Die Wahl einer wirksamen Erstlinientherapie ist daher von zentraler Bedeutung, da sie den weiteren Krankheitsverlauf, das Gesamtüberleben und die Lebensqualität maßgeblich beeinflusst.

Bereits zu Therapiebeginn weisen viele Patienten eine hohe Tumorlast und eine relevante Symptomatik auf. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, thorakale Schmerzen und Fatigue führen zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und sind häufig mit einer erheblichen psychischen Belastung verbunden. Im palliativen Erstlinien-Setting liegt der Fokus daher auf der effektiven Kontrolle des Tumorwachstums, der Verzögerung der Krankheitsprogression sowie der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität. Eine nachhaltige Krankheitskontrolle kann zudem dazu beitragen, eine weitere Verschlechterung der Symptomatik zu vermeiden und den Bedarf an zusätzlichen, potenziell belastenden Folgetherapien hinauszuzögern.

Es wurden mittels systematischer Literaturrecherche keine klinischen Studien identifiziert, die die Intervention Serplulimab im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt vergleichen. Auf Grundlage der Anforderungen des G-BA ist daher keine zuverlässige Bewertung der Aussagekraft der verfügbaren Evidenz oder eine Ableitung des Zusatznutzens möglich. Der relevante medizinische Nutzen von Serplulimab wird daher auf Grundlage der Zulassungsstudie diskutiert, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie umfassend belegt.

Für die Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie + Placebo zeigen die Gesamtergebnisse statistisch signifikante Vorteile im Endpunkt **Morbidität** (PFS) sowie einen klinisch relevanten numerischen Anstieg im **Gesamtüberleben** mit einer um 4,6 Monate verlängerten medianen Überlebenszeit. Die anhand der EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS erhobene **Lebensqualität** war unter der Behandlung mit Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie insgesamt vergleichbar mit jener unter Chemotherapie + Placebo. Es zeigte sich jedoch ein positiver Trend zur Verbesserung spezifischer Symptome, insbesondere Husten und Hämoptyse. Serplulimab verfügt über ein günstiges und kontrollierbares **Sicherheitsprofil**, das mit den etablierten PD-1/PD-L1-Inhibitoren übereinstimmt.

Zusätzlich zu den beobachteten klinischen Vorteilen weist Serplulimab strukturelle und mechanistische Eigenschaften auf. Serplulimab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der den PD-1-Rezeptor mit hoher Affinität bindet und die PD-1/PD-L1- sowie PD-1/PD-L2-Interaktionen effektiv blockiert. Diese optimierte Modulation des PD-1-Signalwegs verstärkt die T-Zell-Aktivierung und die antitumorale Immunantwort. Im Vergleich zu anderen zugelassenen ICIs bietet Serplulimab eine innovative Wirkweise, die bestehende Lücken im Behandlungsspektrum adressiert und eine individuell angepasste Therapie ermöglicht.

Insgesamt zeigt sich für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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, mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Anwendungsgebiet B (ESCC)

Das ESCC stellt eine schwerwiegende maligne Erkrankung dar, die insbesondere in fortgeschrittenen Stadien mit einer ausgesprochen ungünstigen Prognose einhergeht. Angesichts der limitierten kurativen Therapieoptionen kommt der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität eine zentrale Bedeutung zu.

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist das ESCC meist durch eine hohe Tumorlast und eine ausgeprägte Symptomlast charakterisiert, die sowohl erhebliche körperliche Beschwerden als auch psychische Belastungen verursacht. Insbesondere im palliativen Behandlungskontext, wie im vorliegenden Fall, steht die Verzögerung des krankheitsbedingten Todes im Vordergrund und bildet das primäre Therapieziel. Die Kontrolle des Tumorwachstums sowie die Verhinderung oder zumindest Verlangsamung der Krankheitsprogression sind daher essenziell, um eine weitere Zunahme der Symptomatik zu vermeiden. Gleichzeitig kann dadurch der Bedarf an zusätzlichen, potenziell belastenden Therapiemaßnahmen, die mit relevanten Nebenwirkungen einhergehen können, hinausgezögert werden.

Es wurden keine klinischen Studien identifiziert, die Serplulimab direkt mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichen. Daher basiert die Bewertung des Zusatznutzens auf der Zulassungsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab umfassend belegt.

Für die Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie + Placebo zeigen die Gesamtergebnisse statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten **Mortalität** und **Morbidität**. Die Behandlung mit Serplulimab reduzierte das Sterberisiko signifikant um 30 % und das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Todes um 42 %. Die anhand der EORTC QLQ-C30- und QLQ-OES18-Fragebögen erhobene **Lebensqualität** war unter Serplulimab + Chemotherapie insgesamt mit jener unter Chemotherapie + Placebo vergleichbar, zeigte jedoch einen Trend zur Verbesserung insbesondere hinsichtlich Dysphagie und Schluckbeschwerden. Serplulimab verfügt über ein günstiges und gut kontrollierbares **Sicherheitsprofil**. Real-World-Daten bestätigen ebenfalls die Wirksamkeit sowie das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von Serplulimab auch in einer breiteren, unselektierten Patientenkohorte.

Zusätzlich zu den beobachteten klinischen Vorteilen weist Serplulimab strukturelle und mechanistische Eigenschaften auf. Serplulimab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der den PD-1-Rezeptor mit hoher Affinität bindet und die PD-1/PD-L1- sowie PD-1/PD-L2-Interaktionen effektiv blockiert. Diese optimierte Modulation des PD-1-Signalwegs verstärkt die T-Zell-Aktivierung und die antitumorale Immunantwort. Darüber hinaus wurde für Serplulimab ein optimiertes Dosierungsschema mit zweiwöchentlichen Behandlungsintervallen in Kombination mit Cisplatin und 5-FU entwickelt. Diese Strategie gewährleistet eine gleichmäßige Blockade des Immun-Checkpoints sowie eine kontinuierliche

Chemotherapieexposition, um die antitumorale Aktivität zu verstärken, und ermöglicht eine individuell angepasste Therapie.

Insgesamt zeigt sich für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren, mit Serplulimab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Anwendungsgebiet C (sqNSCLC)

Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte sqNSCLC ist eine schwerwiegende maligne Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Aufgrund der häufig späten Diagnosestellung und des Fehlens kurativer Therapieoptionen kommt der Erstlinienbehandlung im palliativen Setting eine entscheidende Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf, das Gesamtüberleben und die Lebensqualität der Patienten zu.

Tumorassoziierte Symptome wie Dyspnoe, persistierender Husten, thorakale Schmerzen oder Hämoptyse führen zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Alltagslebens und sind oft mit einer erheblichen psychischen Belastung verbunden. Zusätzlich liegen bei vielen Patienten relevante Komorbiditäten vor, die den klinischen Zustand weiter beeinträchtigen können. Im palliativen Erstlinien-Setting liegt der Fokus daher auf der effektiven Kontrolle des Tumorwachstums, der Verzögerung der Krankheitsprogression sowie der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität. Eine nachhaltige Krankheitskontrolle kann zudem dazu beitragen, eine weitere Verschlechterung der Symptomatik zu vermeiden und den Bedarf an zusätzlichen, potenziell belastenden Folgetherapien hinauszuzögern.

Es wurden mittels systematischer Literaturrecherche keine klinischen Studien identifiziert, die die Intervention Serplulimab im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt vergleichen. Auf Grundlage der Anforderungen des G-BA ist daher keine zuverlässige Bewertung der Aussagekraft der verfügbaren Evidenz oder eine Ableitung des Zusatznutzens möglich. Der relevante medizinische Nutzen von Serplulimab wird daher auf Grundlage der Zulassungsstudie diskutiert, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie umfassend belegt.

Für Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC zeigen die Gesamtergebnisse statistisch signifikante Vorteile in **Mortalität** (OS) und **Morbidität** (PFS). Die Behandlung mit Serplulimab reduzierte das Sterberisiko signifikant um 27 % und das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Todes um 45 %. Die anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens erhobene **Lebensqualität** zeigte, dass krankheitsbedingte Symptome wie Atemnot, Husten und Hämoptyse in der Serplulimab + Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zur Placebo + Chemotherapie-Gruppe verbessert waren. Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel zeigte ein günstiges und kontrollierbares **Sicherheitsprofil** bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem sqNSCLC.

Zusätzlich zu den beobachteten klinischen Vorteilen weist Serplulimab strukturelle und mechanistische Eigenschaften auf. Serplulimab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der den PD-1-Rezeptor mit hoher Affinität bindet und die PD-1/PD-L1- sowie PD-1/PD-L2-Interaktionen effektiv blockiert. Diese optimierte Modulation des PD-1-Signalwegs verstärkt die T-Zell-Aktivierung und die antitumorale Immunantwort. Im Vergleich zu anderen zugelassenen ICIs bietet Serplulimab eine innovative Wirkweise, die bestehende Lücken im Behandlungsspektrum adressiert und eine individuell angepasste Therapie ermöglicht.

Insgesamt zeigt sich für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A (nsqNSCLC)

In Deutschland gehören Lungenkarzinome zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen und stellen bei Männern die häufigste, bei Frauen die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch, weshalb mehr als die Hälfte der NSCLC-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium zeigen.

Mit zunehmender Tumorausbreitung treten lokale Symptome wie Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Thoraxschmerzen sowie unspezifische Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Fieber und Nachtschweiß auf. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Symptomlast, wobei insbesondere Dyspnoe und tumorbedingte Schmerzen als hochgradig belastend empfunden werden und die Lebensqualität erheblich einschränken. Metastasen betreffen häufig Lymphknoten, die ipsi- oder kontralaterale Lunge, das Skelett, die Leber, die Nebennieren sowie das zentrale Nervensystem (ZNS). Knochenmetastasen sind oft mit starken Schmerzen assoziiert, während Lebermetastasen zu Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus führen können. ZNS-Metastasen treten bei etwa 20–30 % der Patienten auf und verursachen neurologische und kognitive Beeinträchtigungen, die mit einer deutlich verschlechterten

Prognose und erhöhter Mortalität einhergehen. Insgesamt ist das fortgeschrittene NSCLC durch eine hohe Symptom- und Krankheitslast gekennzeichnet, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität sowie einer stark reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt von etwa 75 % im Stadium I auf nur 7,8 % im Stadium IV.

Histologisch werden Lungenkarzinome in zwei Hauptgruppen unterteilt, die kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht-kleinzellige Form (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC). Letztere machen etwa 80 % aller Fälle aus. Innerhalb des NSCLC werden wiederum zwei histologische Subtypen unterschieden: nicht-plattenepitheliale (*non-squamous*, nsq) Tumoren, dazu zählen zum Großteil Adenokarzinome, aber auch großzellige Karzinome sowie andere Morphologien und Plattenepithelkarzinome (*squamous*, sq). Unabhängig vom Krankheitsstadium machen nsqNSCLC etwa drei Viertel der NSCLC-Fälle aus, mit einem größeren Anteil bei Frauen in Deutschland.

Die Zielpopulation umfasst gemäß Anwendungsgebiet die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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.

Anwendungsgebiet B (ESCC)

Ösophaguskarzinome sind bösartige Neoplasien des Ösophagusepithels, die mit erheblicher Morbidität und hoher Mortalität einhergehen. Ösophaguskarzinome werden aufgrund fehlender Frühsymptome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Histologisch unterscheidet man zwei dominierende Subtypen, das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, wobei Letzteres überwiegend in den oberen zwei Dritteln des Ösophagus lokalisiert ist.

In Deutschland wird bspw. bei zwei Drittel der Patienten bei der Erstdiagnose eine bereits lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (Stadium III oder IV) festgestellt. Die späte Diagnose trägt außerdem zur schlechten Prognose mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 25 % über alle Stadien hinweg bei. Männer erkranken in Deutschland etwa dreimal häufiger als Frauen, und die meisten Fälle treten in der Altersgruppe der 65–74-Jährigen auf.

Die Zielpopulation für die Erstlinientherapie mit Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie umfasst erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren.

Anwendungsgebiet C (sqNSCLC)

In Deutschland gehören Lungenkarzinome zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen und stellt bei Männern die häufigste, bei Frauen die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch, weshalb mehr als die Hälfte der NSCLC-Patienten zeigen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium.

Mit zunehmender Tumorausbreitung treten lokale Symptome wie Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Thoraxschmerzen sowie unspezifische Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Fieber und Nachtschweiß auf. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Symptomlast, wobei insbesondere Dyspnoe und tumorbedingte Schmerzen als hochgradig belastend empfunden werden und die Lebensqualität erheblich einschränken. Metastasen betreffen häufig Lymphknoten, die ipsi- oder kontralaterale Lunge, das Skelett, die Leber, die Nebennieren sowie das ZNS. Knochenmetastasen sind oft mit starken Schmerzen assoziiert, während Lebermetastasen zu ausgeprägten Allgemeinsymptomen bis hin zu Ikterus führen können. ZNS-Metastasen treten bei etwa 20–30 % der Patienten auf und verursachen neurologische und kognitive Beeinträchtigungen, die mit einer deutlich verschlechterten Prognose und erhöhter Mortalität einhergehen. Insgesamt ist das fortgeschrittene NSCLC durch eine hohe Symptom- und Krankheitslast gekennzeichnet, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität sowie einer stark reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt von etwa 75 % im Stadium I auf unter 10 % im Stadium IV.

Histologisch werden Lungenkarzinome in zwei Hauptgruppen unterteilt, SCLC und NSCLC. Letztere machen etwa 80 % aller Fälle aus. Innerhalb des NSCLC werden wiederum zwei histologischen Subtypen unterschieden: nsqNSCLC und sqNSCLC.

Das Plattenepithelkarzinom ist die zweithäufigste Variante des NSCLC und tritt in Deutschland häufiger bei Männern auf. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen sqNSCLC und nsqNSCLC. Patienten mit sqNSCLC haben eine schlechtere Prognose, was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass für diesen Subtyp weniger zielgerichtete Therapieoptionen verfügbar sind.

Die Zielpopulation umfasst gemäß Anwendungsgebiet die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A (nsqNSCLC)

Obwohl sich die Therapie des Lungenkarzinoms in den vergangenen Jahrzehnten deutlich verbessert hat, bleibt die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem nsqNSCLC ohne therapierbare Treibermutationen weiterhin unbefriedigend. Die hohe Morbidität und Krankheitslast verdeutlicht den Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapien zur Symptomkontrolle und Verlängerung des Überlebens.

Eine wesentliche Limitation bleibt die Resistenz gegenüber ICIs, die begrenzte langfristige Wirksamkeit und das damit verbundene Sicherheitsprofil. Etwa 70–85 % der Patienten entwickeln eine primäre oder im Verlauf erworbene Resistenz, was häufig zur Krankheitsprogression führt. Zudem können ICIs trotz insgesamt geringerer Toxizität im

Vergleich zur Chemotherapie immunbedingte unerwünschte Ereignisse auslösen, deren Behandlung oft eine Immunsuppression erfordert und in schweren Fällen Therapieunterbrechungen oder einen Abbruch notwendig macht.

Serplulimab weist eine hohe Bindungsaffinität zu PD-1 sowie eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit nsqNSCLC auf. Strukturell ist Serplulimab ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der den menschlichen PD-1-Rezeptor mit höherer Affinität bindet als andere zugelassene ICIs. Zudem zeigte Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie eine überzeugende Wirksamkeit in Bezug progressionsfreien Überlebens sowie einen numerischen Anstieg im Gesamtüberleben, begleitet von einem günstigem Sicherheitsprofil.

Anwendungsgebiet B (ESCC)

Ein erheblicher Anteil der Patienten wird erst in einem lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium diagnostiziert. In diesen Stadien bleibt die Prognose ungünstig, mit einem medianen Gesamtüberleben von weniger als 12 Monaten. Die Einführung von ICIs, insbesondere gegen die PD-1/PD-L1-Achse, hat die therapeutische Landschaft des ESCC deutlich verändert. Trotz therapeutischer Fortschritte bleiben viele patientenrelevante Therapieziele unerreicht. Eingeschränkte Behandlungsoptionen, moderate Wirksamkeit, Resistenzentwicklungen und therapieassoziierte Toxizitäten begrenzen den Behandlungserfolg.

Häufig eingesetzte Therapieregime werden üblicherweise in 3- bis 4-wöchigen Intervallen verabreicht. Randomisierte Studien zeigen jedoch, dass verkürzte Zyklen zu verbesserten Überlebensraten führten.

Angesichts des klinischen Verlaufs und der raschen Progression des ESCC wurde in der zulassungsrelevanten Studie ASTRUM-007 ein zweiwöchentliches Behandlungsintervall gewählt. Um die erhöhte Frequenz der Chemotherapie auszugleichen, wurde die Dosis Cisplatin und 5-Fluorouracil pro Zyklus reduziert, sodass die Gesamtdosis mit etablierten Regimen vergleichbar blieb. Diese Dosierungsstrategie soll eine gleichmäßige Immuncheckpoint-Blockade sowie eine kontinuierliche Chemotherapieexposition gewährleisten, um die antitumorale Aktivität zu verstärken. Serplulimab + Chemotherapie zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit hinsichtlich OS und PFS mit einem kontrollierbaren Sicherheitsprofil.

Anwendungsgebiet C (sqNSCLC)

Trotz signifikanter therapeutischer Fortschritte in der Behandlung des Lungenkarzinoms bleibt die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC ohne therapierbare Treibermutationen weiterhin unbefriedigend. Da behandelbare Mutationen beim sqNSCLC nur selten auftreten, kommt der Großteil der Patienten nicht für zielgerichtete Therapien in Frage. In der Vergangenheit war die Behandlung dieser Patientengruppe überwiegend auf eine Chemotherapie beschränkt, die mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von unter zwölf Monaten assoziiert war. Dies verdeutlicht den weiterhin hohen Bedarf an zusätzlichen, wirksamen Behandlungsoptionen für Patienten mit sqNSCLC.

Eine wesentliche Limitation bleibt die Resistenz gegenüber ICIs, die begrenzte langfristige Wirksamkeit und das damit verbundene Sicherheitsprofil. Etwa 70–85 % der Patienten

entwickeln eine primäre oder im Verlauf erworbene Resistenz, was häufig zur Krankheitsprogression führt. Zudem können ICIs trotz insgesamt geringerer Toxizität im Vergleich zur Chemotherapie immunbedingte unerwünschte Ereignisse auslösen, deren Behandlung oft eine Immunsuppression erfordert und in schweren Fällen Therapieunterbrechungen oder einen Abbruch notwendig macht.

Serplulimab weist eine hohe Bindungsaffinität zu PD-1 sowie eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit sqNSCLC auf. Strukturell ist Serplulimab ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der den menschlichen PD-1-Rezeptor mit höherer Affinität bindet als andere zugelassene ICIs.

Die Behandlung von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC ist ein palliativer Ansatz, der darauf abzielt, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu verlängern, um tumorbedingte Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Mit Serplulimab steht Patienten eine neue effektive Behandlungsoption mit guter Wirksamkeit und beherrschbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung, die speziell auf diese therapeutischen Ziele abzielt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**	
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**		
A (nsqNSCLC)	Erwachsene mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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	12 164 – 21 785	<u>Population a</u> PD-L1 ≥ 50 %: 2 677 – 6 318
			<u>Population b</u> PD-L1 < 50 %: 9 487 – 15 467
B (ESCC)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren	1 242 – 1 670	<u>Population a</u> CPS ≥ 5 und *zudem* eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % oder CPS ≥ 10 unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression: 1 113 – 1 526
			<u>Population b</u> CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 %: 129 – 144

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**		
C (sqNSCLC)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC; Erstlinientherapie	5 406 – 13 041	Population a PD-L1 ≥ 50 %: 1 190 – 3 782
			Population b PD-L1 < 50 %: 4 216 – 9 259
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**				
A (nsqNSCLC)	Erwachsene Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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	Population a Erwachsene mit nsqNSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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; Erstlinientherapie	Nicht quantifizier-baren Zusatz-nutzen	12 164 – 21 785	2 677 – 6 318
		Population b Erwachsene mit nsqNSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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;			9 487 – 15 467

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
Kodierung[a]	Kurzbezeichnung				
		Erstlinientherapie			
B (ESCC)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem ESCC, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren; Erstlinientherapie	Population a Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem/rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore einen CPS ≥ 5 und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1 242 – 1 670	1 113 – 1 526
		Population b Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem/rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbaren Zusatznutzen		129 – 144
C (sqNSCLC)	Erwachsene Patienten mit mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC; Erstlinientherapie	Population a Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	5 406 – 13 041	1 190 – 3 782
		Population b Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbaren Zusatznutzen		4 216 – 9 259

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in

Tabelle 1-10 *an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A (nsqNSCLC)	Erwachsene mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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	116.823,88 €
B (ESCC)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem ESCC, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren; Erstlinientherapie	109.849,10 € - 109.890,54 €
C (sqNSCLC)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC; Erstlinientherapie	107.258,74 € – 113.954,74 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population/Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurz-bezeichnung**			
A (nsqNSCLC)	Erwachsene mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation, 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	Monotherapie mit Atezolizumab	Population a) Population b)	68.352,94 € – 74.818,00 €
		Monotherapie mit Cemiplimab	Population a)	72.454,99 €
		Monotherapie mit Pembrolizumab	Population a)	80.520,41 € – 81.390,41 €
		Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin	Population a) Population b)	111.595,67 € – 119.668,79 €
		Atezolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel und Carboplatin	Population a) Population b)	83.484,94 € – 94.906,00 €
		Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie	Population a) Population b)	96.148,84 € – 103.417,48 €
		Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie	Population a) Population b)	127.390,52 € – 134.894,42 €
		Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie	Population a) Population b)	138.697,87 € – 139.317,28 €
		Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie	Population a) Population b)	106.906,70 € – 112.352,90 €
		Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	Population b)	20.209,41 € – 30.962,49 €
		Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel	Population b)	58.255,20 €
B (ESCC)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem,	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Population a)	135.744,01 - 136.614,01 €
		Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter	Population a)	88.757,37 € - 90.538,86 €

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung[a]	**Kurz-bezeichnung**			
	rezidivierendem oder metastatischem ESCC, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren; Erstlinientherapie	Kombinationschemotherapie		
		Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie	Population a)	92.958,14 € – 93.991,60 €
		Cisplatin + 5-Fluorouracil	Population b)	16.104,57 € – 16.346,61 €
C (sqNSCLC)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC; Erstlinientherapie	Monotherapie mit Atezolizumab	Population a) Population b)	68.352,94 € – 74.818,00 €
		Monotherapie mit Cemiplimab	Population a)	72.665,18 €
		Monotherapie mit Pembrolizumab	Population a)	80.520,41 € – 81.390,41 €
		Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie	Population a) Population b)	96.429,94 € – 101.583,11 €
		Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie	Population a) Population b)	113.529,74 € – 123.075,58 €
		Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie	Population a) Population b)	139.092,07 €
		Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel	Population a) Population b)	110.518,53 € – 139.645,61 €
		Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	Population b)	20.209,41 € – 29.128,12 €
		Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel	Population a) Population b)	58.255,20 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Test

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

Dosierung

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

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

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

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

Bei der Behandlung von plattenepithelialem NSCLC beträgt die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase 4,5 mg Serplulimab pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

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

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC)

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

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

Dosisverzögerung oder Abbruch (siehe auch Abschnitt 4.4)

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

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

Tabelle 1. Empfohlene Behandlungsanpassungen

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

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

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

#: Serplulimab muss bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades, die wiederholt auftritt, und bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden, mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
†: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: *upper limit of normal*, obere Normgrenze.
*: Die Sicherheit einer erneuten Behandlung mit Serplulimab bei Patienten, bei denen eine immunvermittelte Myasthenia gravis / ein Myastheniesyndrom oder eine Myokarditis aufgetreten ist, ist nicht geklärt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

HETRONIFLY wird intravenös verabreicht.

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Beurteilung des PD-L1-Status

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

keine Besserung eintritt, sollte eine nicht-corticosteroidale immunsuppressive Therapie (z. B. Infliximab) in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Erkrankungen der Schilddrüse

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

Hypophysenerkrankungen

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

Nebenniereninsuffizienz

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

Hyperglykämie

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

kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Insulinersatztherapie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hautreaktionen

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

Immunvermittelte Pankreatitis

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

Immunvermittelte Myokarditis

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

Immunvermittelte Uveitis

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen: aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung, Patienten mit aktiver Tuberkulose, Hepatitis B oder C oder HIV-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung von Serplulimab einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten haben, Patienten mit einer aktiven Infektion, bei denen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis eine systemische antiinfektive Therapie erforderlich war, Patienten mit aktiver Pneumonitis

oder interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese, Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, Patienten mit einer signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Anamnese (z. B. Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten), Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese, Patienten mit Verabreichung eines systemischen immunsuppressiven Arzneimittels in den letzten zwei Wochen vor der Verabreichung von Serplulimab.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

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

Patientenkarte

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Serplulimab bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1-Signalwegs embryofetale Toxizität verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert, und Serplulimab ist ein IgG4; daher besteht die Möglichkeit, dass es von der Mutter

auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird. Es wird nicht empfohlen, Serplulimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter anzuwenden, die keine wirksamen Verhütungsmittel verwenden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

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

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

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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperlipidämie, Appetitlosigkeit, Hypoproteinämie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolythaushalts [m], Gewichtsverlust
Häufig	Hypoglykämie
Gelegentlich	Lipoprotein abnormal
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie [n,]
Gelegentlich	Vertigo, immunvermittelte Enzephalitis[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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Brustkorbschmerz
Häufig	Pneumonitis [s], Dyspnoe, Dysphonie, Lungenembolie
Gelegentlich	Respiratorische Insuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Diarrhö, Erbrechen
Häufig	Dysphagie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, gastrointestinale Erkrankung [t,] Stomatitis, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Gastritis
Gelegentlich	Enteritis [u], immunvermittelte Pankreatitis, Zahnfleischbluten, Ösophagitis, Magengeschwür
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht,
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hyperbilirubinämie, Leberverletzung [v]

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

* Die in Tabelle 2 dargestellten Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Serplulimab allein zurückzuführen, sondern können auch auf die zugrunde liegende Erkrankung oder auf andere Arzneimittel, die in Kombination angewendet werden, zurückzuführen sein.
Die folgenden Begriffe stehen für eine Gruppe zusammenhängender Ereignisse, die einen Krankheitszustand beschreiben, und nicht für ein einzelnes Ereignis:
a. Umfasst Pneumonie, Lungenabszess.
b. Umfasst Harnwegsinfektionen, asymptomatische Bakteriurie, Leukozyten im Urin positiv.
c. Umfasst Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngotonsillitis, Tonsillitis, grippeartige Erkrankung, Infektion der unteren Atemwege.
d. Umfasst verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verminderte International Normalized Ratio, erhöhter Prothrombinwert. Koagulopathie, Hyperkoagulation.
e. Umfasst Arzneimittelüberempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
f. Umfasst Hypothyreose, erhöhtes Thyroidea-stimulierendes Hormon im Blut, erniedrigtes freies Thyroxin, erniedrigtes Thyroxin, zentrale Hypothyreose, erniedrigtes Trijodthyronin, erniedrigtes freies Trijodthyronin, immunvermittelte Hypothyreose
g. Umfasst Hyperthyreose, erniedrigtes Thyreotrophin im Blut, erhöhtes Thyroxin, erhöhtes Trijodthyronin, erhöhtes freies Trijodthyronin, erhöhtes freies Thyroxin, immunvermittelte Hyperthyreose

h. Umfasst Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 1, erhöhte Glukose im Blut, Diabetes mellitus Typ 2, Nüchternglukose krankhaft, diabetische Ketoazidose, Anstieg der Ketonkörper im Blut, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Ketoazidose, Glykosurie.
i. Umfasst Erkrankungen der Schilddrüse, Thyreoiditis.
j. Umfasst Nebenniereninsuffizienz, verminderte Cortisolwerte.
k. Umfasst das euthyreote Sick-Syndrom, auffälliger Ultraschall der Schilddrüse.
l. Umfasst Schilddrüsenantikörper positiv, erhöhtes Thyreoglobulin .
m. Umfasst Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypochlorämie, Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hyperkalzämie.
n. Umfasst periphere Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, immunvermittelte Neuropathie.
o. Umfasst immunvermittelte Enzephalitis, Autoimmunenzephalitis.
p. Umfasst supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhof-Tachykardie, Bradyarrhythmie, frühes Repolarisationssyndrom, ventrikuläre Arrhythmie, Palpitationen, Elektrokardiogramm anomal.
q. Umfasst atrioventrikulären Block ersten Grades, Rechtsschenkelblock, Verlängerung der atriellen Erregungsleitung, Linksschenkelblock, intraventrikuläre Leitungsstörungen.
r. Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, N-terminales Prohormon von BNP (*brain natriuretic peptide*) erhöht.
s. Umfasst immunvermittelte Lungenerkrankungen, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankungen.
t. Umfasst erworbene tracheo-ösophageale Fistel, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Erkrankung, Darmobstruktion.
u. Umfasst Enteritis, infektiöse Enteritis, immunvermittelte Enterokolitis, Kolitis, Kolitis ulcerosa, Enterokolitis, Duodenitis.
v. Umfasst Leberfunktionsstörung, arzneimittelinduzierter Leberschaden, Leberschaden, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Lebererkrankung **, Leberversagen **.
w. Umfasst Exanthem (Rash), makulopapulöses Exanthem, Ekzem, Arzneimittelexanthem, Erythem, Hauttoxizität, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom.
x. Umfasst Autoimmun-Dermatitis, Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, seborrhoische Dermatitis.
y. Umfasst Myositis **, immunvermittelte Myositis.
z. Umfasst akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, Nierenschädigung, chronische Nierenerkrankung, renale Kreatininclearance vermindert, immunvermittelte Nephritis.
** Ereignis nach dem Inverkehrbringen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Serplulimab wird mit immunvermittelten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen basieren auf Daten von 2 086 Patienten, die eine Monotherapie mit Serplulimab (n = 292) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (n = 1 794) in neun Dosen (0,3 / 1 / 3 / 10 mg/kg alle 2 Wochen, 4,5 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 3 Wochen, 400 mg alle 4 Wochen oder 600 mg alle 6 Wochen) in zehn klinischen Prüfungen erhalten haben. Die Richtlinien für den Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose

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

Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie. < 0,1 % der Patienten brachen die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Hypothyreose ab.

Hyperthyreose

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

Thyreoiditis

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

Erkrankungen der Nebennieren

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

Erkrankungen der Hypophyse

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

Diabetes mellitus Typ 1/Hyperglykämie

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

Immunvermittelte Hautreaktionen

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

Immunvermittelte Pankreatitis

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

Immunvermittelte Myokarditis

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

Immunvermittelte Uveitis

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

Erkrankungen der Augen: Verschwommenes Sehen.

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

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

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

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

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Laboranomalien

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

Ältere Patienten

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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