

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Der Krebsimmunzyklus.....	7
Abbildung 2-2: PD-1/PD-L1-Signalweg und Blockierung des PD-1 Rezeptors oder PD-L1 Liganden	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4+/ CD8+	Cluster of differentiation 4/8 positive
CTL	Zytotoxischer T-Lymphozyt (Cytotoxic T-Lymphocyte)
ES-SCLC	Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer)
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IgG4	Immunoglobulin-G4
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1 (-L2)	Programmed Cell Death-Ligand 1 (-Ligand 2)
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Serplulimab
Handelsname:	HETRONIFLY®
ATC-Code:	L01FF12

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19513073	EU/3/22/2731	10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche à 10 ml mit 100 mg Serplulimab

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Krebsimmunzyklus

Bei der Entwicklung von Immuntherapien und für den Wirkmechanismus von Serplulimab spielt der Krebsimmunzyklus eine wichtige Rolle (1, 2). Der Krebsimmunzyklus beschreibt den Prozess, wie das Immunsystem Krebszellen erkennt und bekämpft. Er läuft in sieben Schritten ab (siehe Abbildung 2-1). Der Zyklus startet mit der Antigenerkennung (Schritt 1). Krebszellen produzieren mutierte Antigene, die von dendritischen Zellen bzw. Antigen-präsentierenden Zellen (Antigen-Presenting Cell, APC) aufgenommen und präsentiert werden (Schritt 2). Durch die Präsentation der Antigene kommt es zur T-Zell-Aktivierung und T-Zell-Migration (Schritt 3 und 4): Die aktivierten zytotoxischen T-Zellen (Cytotoxic T-Lymphocyte, CTL) wandern zum Tumor und infiltrieren dessen Umgebung (Schritt 5). Anhand der präsentierten Antigene erkennen die aktivierten T-Zellen die Tumorzellen und binden an sie (Schritt 6). Dadurch setzen die gebundenen T-Zellen Zytokine frei, die direkt und indirekt in den Krebszellen Apoptose (programmierten Zelltod) auslösen (Schritt 7). Dieser Zyklus verstärkt sich selbst, da durch die Eliminierung von Krebszellen weitere Tumorantigene freigesetzt werden. Dies führt zu einer breiteren und effektiveren Immunantwort gegen den Tumor (3, 4). Jedoch entwickeln Krebszellen Mechanismen, um dem Angriff zytotoxischer T-Zellen zu entgehen. Dies kann jeden Schritt des Krebsimmunzyklus betreffen, so dass das Immunsystem nicht mehr in der Lage ist, das Tumorwachstum zu kontrollieren (4).

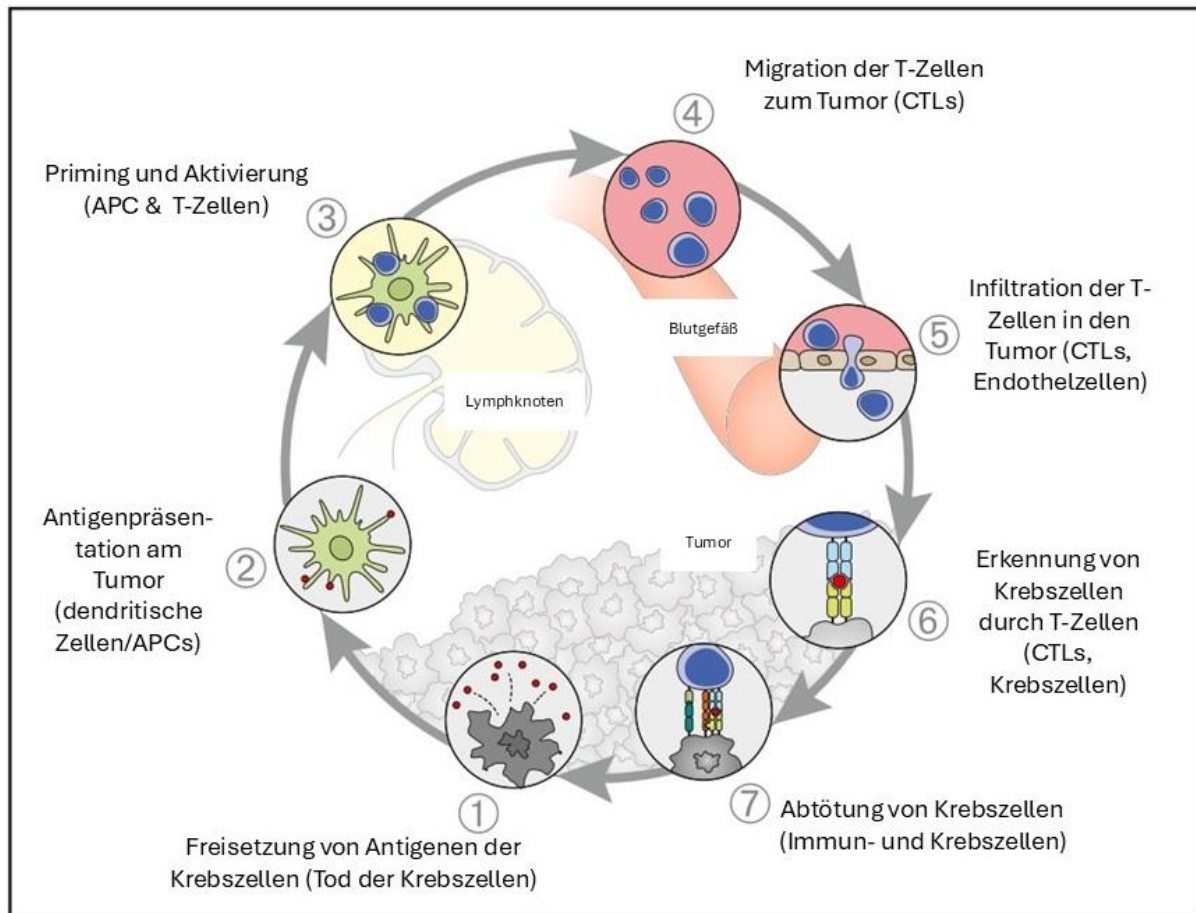


Abbildung 2-1: Der Krebsimmunzyklus. Diese sieben Schritte des Krebsimmunzyklus wurden ursprünglich von Chen et al., 2013 konzipiert und 2023 von Mellmann et al., überarbeitet (3, 4).

Abkürzungen: APC: Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell); CTL: Zytotoxischer T-Lymphozyt (Cytotoxic T-Lymphocyte).

Die Rolle von PD-1 und PD-L1/PD-L2

Zytotoxische T-Zellen, die maßgeblich bei der Eliminierung von Tumorzellen beteiligt sind, haben primär die Aufgabe, körperfremde Antigene zu erkennen und diese aus unserem Körper zu eliminieren. Um eine Autoimmunreaktion gegen gesunde, körpereigene Zellen verhindern, gibt es physiologische Kontrollmechanismen, sogenannte Immun-Checkpoints. Die durch Immun-Checkpoints ausgelösten Signalwege können bei der Aktivierung von naiven T-Zellen sowohl stimulierend sein, als auch inhibierend wirken, um das Ausmaß der T-Zell-Aktivierung und die Dauer der Immunantwort zu begrenzen (5, 6). Immun-Checkpoints befinden sich auf der Oberfläche von Immunzellen, insbesondere von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen. Einer dieser Immun-Checkpoints stellt der „Programmed Cell Death Protein 1“ (PD-1)-Rezeptor dar (7, 8). PD-1 ist ein Transmembranprotein aus der Immunglobulin-Superfamilie, welches sowohl von T-Zellen als auch von B- und natürlichen Killerzellen exprimiert wird. Die Interaktion mit

seinen Liganden, dem Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2), führen zu einer Deaktivierung der PD-1-exprimierenden T-Zellen, sodass die T-Zell-Proliferation und Zytokin-Sekretion inhibiert werden. Diese Deaktivierung stellt einen natürlichen physiologischen Mechanismus im gesunden Organismus dar (9). Diesen Mechanismus nutzen auch Tumorzellen aus, um den Krebsimmunzyklus zu umgehen und sich vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen. Krebszellen können ebenfalls die Liganden PD-L1 und PD-L2 auf ihrer Oberfläche exprimieren. Durch Bindung an PD-1 wird in der Folge eine Inaktivierung der aktivierten T-Zellen erreicht (7). Das Immunsystem ist dann nicht mehr in der Lage die Eliminierung von Tumorzellen auszulösen und infolgedessen das Tumorwachstum zu kontrollieren (7).

Um eine Deaktivierung von T-Zellen zu verhindern, wurden Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) entwickelt, die das Immunsystem stimulieren. Diese Antikörper blockieren gezielt die Bindung zwischen dem PD-1-Rezeptor und dessen Liganden, PD-L1 und PD-L2, sodass aktivierte zytotoxische T-Zellen wieder gegen den Tumor vorgehen können (10).

Wirkmechanismus von Serplulimab

Serplulimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren und ist ein selektiver, strukturstabiler, rekombinanter humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4) Antikörper mit hoher Affinität gegenüber dem menschlichen PD-1-Rezeptor auf T-Zellen. Serplulimab (HETRONIFLY®) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC, Extensive stage small cell lung cancer). Die Gabe von Serplulimab erfolgt intravenös mit 4,5 mg/kg über 30-90 Minuten mit jedem Chemotherapiezyklus und anschließend als Erhaltungstherapie im dreiwöchigen Rhythmus. Durch den Einsatz von Serplulimab wird die körpereigene Immunantwort stimuliert und die gezielte Abtötung von Tumorzellen durch T-Zellen ermöglicht. Serplulimab bindet selektiv an den PD-1-Rezeptor und blockiert dadurch die Interaktion mit dem PD-L1-Liganden auf der Oberfläche von Tumorzellen. In der Folge wird der PD-1/PD-L1 -Signalweg nicht aktiviert. Die aktivierten CD4+ und CD8+ T-Zellen können damit Tumorzellen erkennen und unter anderem durch Ausschüttung von Zytokinen zur Eliminierung von Tumorzellen beitragen. Anders als PD-L1 Antikörper, setzt Serplulimab nicht an den Liganden der Tumorzelle an, sondern direkt am PD-1 Rezeptor der T-Zelle. (siehe Abbildung 2-2). Ein entscheidender Vorteil der PD-1-Inhibition ist, dass sowohl die Interaktion mit PD-L1 als auch mit PD-L2 blockiert wird, was potenziell zu einer umfassenderen Immunaktivierung führen kann (9). Dies könnte eine Erklärung für die bessere nachgewiesene Wirksamkeit von Serplulimab sein (11-13). In Kombination mit Carboplatin und Etoposid liefert HETRONIFLY® im indirekten Vergleich zu Atezolizumab verbesserte Daten zum Gesamtüberleben und ein vergleichbares Sicherheitsprofil und stellt damit eine neue und effektive Therapie bei der Behandlung des ES-SCLC dar, bei der es weiterhin einen großen ungedeckten Bedarf an neuen Therapieoptionen gibt (siehe Modul 4.3) (11, 14, 15).

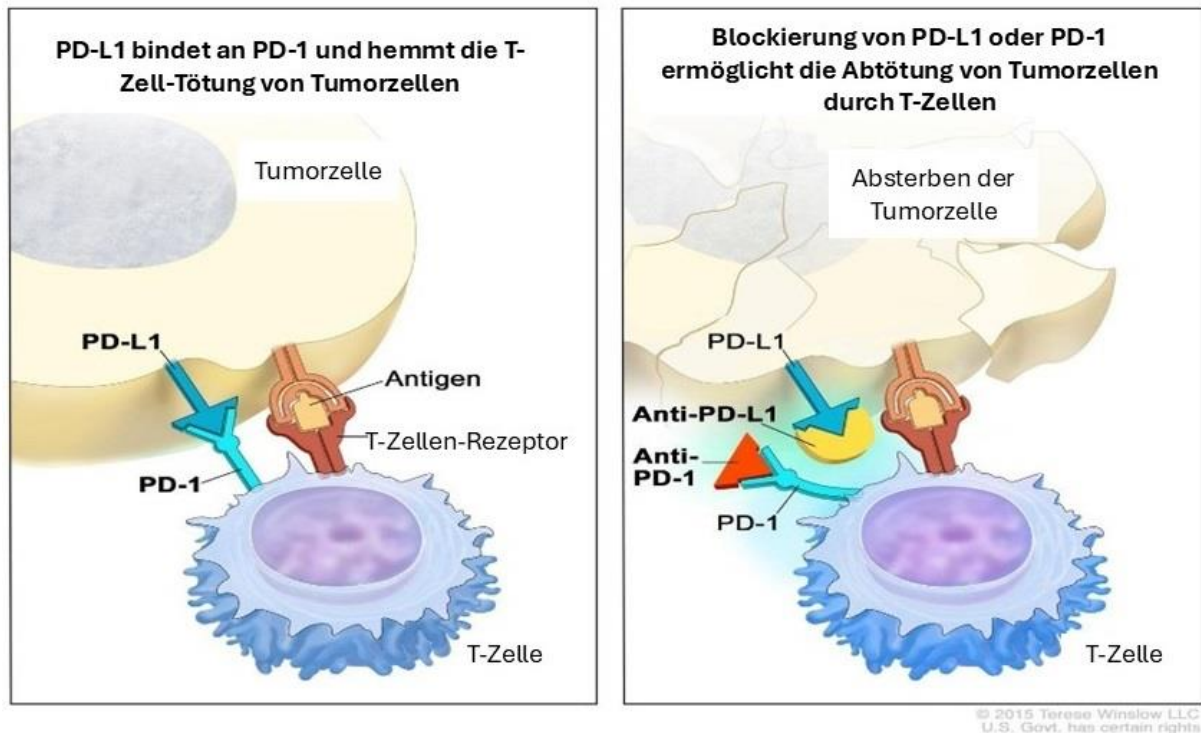


Abbildung 2-2: PD-1/PD-L1-Signalweg und Blockierung des PD-1 Rezeptors oder PD-L1 Liganden, links: PD-L1 bindet an PD-1 und inhibiert das T-Zell induzierte Abtöten von Tumorzellen; rechts: Blockierung des PD-1 Rezeptors oder PD-L1 Liganden ermöglicht die gezielte Abtötung der Tumorzelle (16).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Serplulimab (HETRONIFLY®) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).	ja	03.02.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation von Serplulimab (HETRONIFLY®) entnommen (17).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die Informationsbeschaffung erfolgte für diesen Abschnitt neben einer gezielten Freihandsuche in spezifischen Literaturdatenbanken auch mittels zugrunde liegender Dokumente der EMA-Zulassung vom 03.02.2025.

Der Wirkmechanismus von Serplulimab (HETRONIFLY®) wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben (17).

Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Serplulimab in Deutschland wurde der Produktinformation für Serplulimab entnommen (17).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Qin S, Li J, Zhong H, Jin C, Chen L, Yuan X, et al. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with microsatellite instability-high solid tumours: an open-label, single-arm, multicentre, phase II trial. *Br J Cancer*. 2022;127(12):2241-8.
2. Qin B, Xin L, Liang C, Li L, Song Q, Long Y, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 inhibitor versus anti-PD-L1 inhibitor in first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):100.
3. Chen Daniel S, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
4. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity*. 2023;56(10):2188-205.
5. Sharpe AH. Introduction to checkpoint inhibitors and cancer immunotherapy. *Immunological reviews*. 2017;276(1):5.
6. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(1):98-106.
7. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(4):307-14.
8. Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs*. 2005;19(6):347-54.

9. Lamos C, Hunger RE. Checkpoint inhibitors-indications and application in melanoma patients. *Z Rheumatol.* 2020;79(8):818-25.
10. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):1021-34.
11. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Abstract: Serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: Extended follow-up results and patient-reported outcomes from the international phase 3 ASTRUM-005 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(16_suppl):8100-.
12. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Poster: Serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: Extended follow-up results and patient-reported outcomes from the international phase 3 ASTRUM-005 study. 2024.
13. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328(12):1223-32.
14. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9.
15. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929-39.
16. Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology.* 2019;9.
17. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation von Serplulimab (HETRONIFLY®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 11.02.2025. 2025.