Public Assessment Report

ZERPIDIO

INFORMASI PRODUK

Nama obat	**: ZERPIDIO**
Zat aktif	: Satu vial konsentrat (10 mL) mengandung Serplulimab 100 mg
Bentuk sediaan	: Larutan konsentrat untuk infus
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 10 mL
Pendaftar	: PT. Kalbio Global Medika
Produsen	: Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai, China
Kategori Registrasi	: Registrasi obat yang sudah terdaftar dengan indikasi baru
Indikasi yang diajukan	:

- Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *etoposide* diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif/*extensive-stage small cell lung cancer* (ES-SCLC).
- Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *nanoparticle albuminbound paclitaxel* diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa stadium lanjut (metastatis/*locally advanced*).
- Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *pemetrexed* diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil non-skuamosa stadium lanjut atau metastasis, yang tidak memiliki mutasi positif EGFR atau ALK

Posologi yang diajukan :

Terapi harus dimulai dan diawasi oleh dokter yang berpengalaman dalamterapi kanker.

Posologi

Dosis Zerpidio yang direkomendasikan adalah 4,5 mg/kg setiap 3 minggu atau 300 mg setiap 3 minggu sampai penyakitnya progresif atau toksisitas tidak dapat diterima.

Respons atipikal (misalnya peningkatan awal ukuran tumor sementara atau adanya lesi baru yang kecil dalam beberapa bulan pertama terapi, diikuti pengecilan tumor) telah terpantau. Dianjurkan untuk melanjutkan terapi pada pasien yang stabil secara klinis dengan bukti awal progresivitas penyakit sampai progresivitas penyakit dikonfirmasi.

Peningkatan atau penurunan dosis Zerpidio tidak direkomendasikan. Penundaan atau penghentian dosis dapat diperlukan berdasarkan keamanan dan tolerabilitas individual.

Populasi Khusus

Populasi anak

Keamanan dan efikasi Zerpidio pada anak dan remaja di bawah 18 tahun belum diketahui secara pasti. Tidak terdapat data yang tersedia.

Lanjut usia

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien lanjut usia (≥ 65 tahun). Zerpidio harus diberikan secara hati-hati pada populasi ini.

Gangguan fungsi ginjal

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan (CRCL=60-89 ml/menit) atau sedang (CRCL=30-59 ml/menit). Tidak tersedia data yang cukup dan tidak tersedia rekomendasi dosis untuk pasien dengan gangguan ginjal berat (CRCL=15-29 ml/min).

Gangguan fungsi hati

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan hati ringan (BIL ≤ ULN) dan AST > ULN atau BIL > 1 hingga 1,5 × ULN dan AST apa pun). Data yang tersedia tidak memadai pada pasien dengan gangguan hati

sedang (BIL > 1,5 hingga 3 × ULN dan AST apa pun) dan tidak ada data yang tersedia pada pasien dengan gangguan hati berat (BIL > 3 × ULN dan AST apa pun). Tidak tersedia data yang cukup dan tidak tersedia rekomendasi dosis untuk pasien dengan gangguan hati sedang atau berat.

PENGANTAR

Zerpidio yang mengandung zat aktif serplulimab, sudah memiliki izin edar di Indonesia, dengan indikasi yang disetujui adalah "Zerpidio dalam kombinasi dengan carboplatin dan etoposide diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif/*extensive-stage small cell lung cancer* (ES-SCLC)". Saat ini pendaftar mengajukan penambahan indikasi baru, yaitu sebagai terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil non-skuamosa stadium lanjut atau metastasis, yang tidak memiliki mutasi positif EGFR atau ALK atau ROS1. Karena merupakan pengajuan indikasi baru, maka evaluasi akan dilakukan terhadap studi klinik yang diserahkan untuk mendukung penambahan indikasi yang diajukan.

ASPEK MUTU

Tidak diperlukan aspek mutu dalam evaluasi registrasi variasi indikasi baru ini.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Untuk mendukung efikasi dan keamanan Zerpidio dalam kombinasi dengan carboplatin dan pemetrexed untuk pengobatan *non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) sesuai yang diajukan, diserahkan studi klinik fase III HLX10-002-NSCLC301 (cut off 15 Juni 2023), *Periodic Safety Update Report* (PSUR) dan dokumen *Risk Management Plan* (RMP).

STUDI NON KLINIK

Tidak ada data non klinik yang diserahkan, dan tidak diperlukan evaluasi non klinik dalam registrasi ini.

STUDI KLINIK

Studi HLX10-002-NSCLC301 dilakukan pada pasien non-squamous NSCLC (n= 642) yang terbagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok 1 (serplulimab+bevacizumab+kemoterapi); kelompok 2 (serplulimab+kemoterapi) dan kelompok 3 (placebo+kemoterapi):

- Serplulimab diberikan dengan dosis 4,5 mg/kg Q3W; bevacizumab 15 mg/kg; dan kemoterapi yang digunakan adalah carboplatin (AUC = 5) + pemetrexed (500 mg/m2).
- Studi ini menginklusi pasien dengan kriteria antara lain non-squamous NSCLC stadium IIIB, IIIC, atau IV yang tidak dapat ditangani dengan pembedahan atau radioterapi; serta tidak memiliki mutasi sensitisasi pada EGFR atau penataan ulang (*rearrangement*) *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) atau ROS *proto-oncogene 1* (ROS1).

Hasil evaluasi dari studi diatas menunjukkan:

1. Efikasi
    - Kombinasi serplulimab + kemoterapi (carboplatin+pemetrexed) menurunkan risiko terjadinya progresi penyakit (PD) atau kematian secara signifikan sebesar 45% dibandingkan placebo+kemoterapi [*Median Progression Free Survival* (PFS) 11,0 bulan pada kelompok Serplulimab + kemoterapi vs 5,6 bulan pada kelompok plasebo + kemoterapi; HR = 0,55; 95% CI: 0,430; 0,694; P < 0,0001)].
    - Kombinasi serplulimab + kemoterapi (carboplatin+pemetrexed) menurunkan risiko kematian sebesar 19% dibandingkan placebo+kemoterapi [*Median Overall Survival* (OS) adalah 25,0 bulan pada kelompok serplulimab + kemoterapi vs 20,4 bulan pada kelompok plasebo + kemoterapi; HR 0,81 (95% CI: 0,615; 1,060; P = 0,1234)].
    - *Objective Response Rate* (ORR) secara bermakna lebih tinggi pada kelompok serplulimab + kemoterapi dibandingkan plasebo + kemoterapi 52,8% vs 27,6% (OR = 2,84; 95% CI: 1,90; 4,23).
    - *Median Duration of Response (DOR)* terkonfirmasi pada kelompok Serplulimab+kemoterapi lebih panjang dibandingkan kelompok plasebo+kemoterapi yaitu 15,4 bulan vs 9,7 bulan. Risiko PD atau kematian pada subjek yang mencapai respons di kelompok serplulimab + kemoterapi menurun sebesar 43% dibandingkan kelompok plasebo + kemoterapi (HR = 0,57; 95% CI: 0,372; 0,881).
    - Penambahan Bevacizumab pada regimen Serplulimab+kemoterapi tidak meningkatkan efikasi yang ditunjukkan dengan HR 0,86; 95%CI: 0,671, 1,110, P = 0,2529).

2. Farmakokinetik
    - Profil farmakokinetik serplulimab menunjukkan peningkatan konsentrasi serum yang bertahap hingga mencapai kondisi *steady state* pada Siklus 8.

3. Keamanan
    - Profil keamanan *Treatment Emergent Adverse Events* (TEAE) selama studi sebanding baik kelompok serplulimab+kemoterapi vs placebo+kemoterapi yaitu 99,1% vs. 99,5%.
    - Kejadian *related TEAE* derajat ≥ 3 pada kelompok Serplulimab + kemoterapi vs plasebo + kemoterapi vs plasebo + kemoterapi yang beralih ke Serplulimab+ HLX04 setelah terjadi PD (*progressive disease*) masing-masing adalah 40,7%, 30,1%, dan 19,4%. Kejadian paling umum adalah penurunan jumlah neutrophil 8,2% vs. 15,3% vs. 0, Anemia 12,0% vs 10,6% vs 1,0%, penurunan jumlah sel darah putih 10,1% vs 11,2% vs 0, penurunan jumlah trombosit 6,7% vs 2,8% vs 0.
    - *Serious TEAE* terkait yang menyebabkan kematian pada kelompok Serplulimab+kemoterapi vs placebo+kemoterapi vs plasebo + kemoterapi yang beralih ke Serplulimab+ HLX04 yaitu 2,3% vs 1,9% vs 2,8%. Kematian dikarenakan *respiratory failure*, pneumonia, *septic shock, general disorder, cardiac disorder, soft tissue infection, cerebrovascular accident*, dan *tumour lysis.*
    - Pembentukan *Anti Drug Antibody* (ADA) yang rendah pada kelompok serplulimab+kemoterapi, yaitu 7 (3,3%) subjek dengan 1 subjek menunjukkan Nab.

4. *Periodic Safety Update Report (PSUR)*
   Berdasarkan PSUR (periode 28 Desember 2024 – 28 Juni 2025), selama periode pelaporan tersebut, produk telah digunakan pada ±1.093 subjek (±91 subjek di Indonesia). Tidak terdapat sinyal keamanan baru, tidak ada perubahan informasi keamanan, serta tidak terdapat peningkatan frekuensi kejadian yang dilaporkan pada periode ini

5. Berdasarkan Risk Management Plan (RMP) Zerpidio tanggal 17 Juli 2025, rencana manajemen risiko yang diajukan dipertimbangkan dapat diterima Tidak teridentifikasi sinyal keamanan baru. *Important identified risk* meliputi *immune-related adverse events* (irAEs) dan *severe infusion reaction*, dengan missing information berupa penggunaan jangka panjang pada pasien imunokompromais. Aktivitas farmakovigilans rutin dan langkah minimisasi risiko yang diusulkan dinilai memadai untuk pemantauan dan pengelolaan risiko tersebut.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Zerpidio memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan:
    - *Objective Response Rate* (ORR) secara bermakna lebih tinggi pada kelompok serplulimab + kemoterapi dibandingkan plasebo + kemoterapi
    - *Median Duration of Response (DOR)* terkonfirmasi pada kelompok Serplulimab+kemoterapi lebih panjang dibandingkan kelompok plasebo+kemoterapi yaitu 15,4 bulan vs 9,7 bulan.
    - Profil farmakokinetik serplulimab menunjukkan peningkatan konsentrasi serum yang bertahap hingga mencapai kondisi *steady state* pada Siklus 8.

b. Aspek yang tidak menguntungkan:
    - Pengalaman klinis terhadap serplulimab relatif lebih terbatas dibandingkan antibodi PD-1/PD-L1 lain seperti pembrolizumab atau atezolizumab yang telah lebih lama digunakan.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
   NA

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan, Berdasarkan data klinik yang tersedia, manfaat serplulimab dalam meningkatkan PFS dan OS secara signifikan, serta profil respon yang lebih baik, lebih besar dibandingkan risiko efek samping, yang umumnya dapat ditangani dengan monitoring dan manajemen efek samping yang tepat.Namun diperlukan penyesuaian pada informasi produk terkait aspek farmakokinetik yaitu tercapainya kondisi steady state pada siklus ke-8.

KEPUTUSAN
Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Zerpidio diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indikasi
Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *etoposide* diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif/*extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).*

Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel* diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa stadium lanjut *(*metastatis*/locally advanced).*

Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin dan pemetrexed* diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil non-skuamosa stadium lanjut atau metastasis, yang tidak memiliki mutasi positif EGFR atau ALK atau ROS1.

Posologi

Terapi harus dimulai dan diawasi oleh dokter yang berpengalaman dalam terapi kanker.

Posologi
Kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif dan kanker paru non-sel kecil skuamosa stadium lanjut atau metastasis
Dosis Zerpidio yang direkomendasikan adalah 4,5 mg/kg setiap 3 minggu atau 300 mg setiap 3 minggu sampai penyakitnya progresif atau toksisitas tidak dapat diterima.

Kanker paru non-sel kecil non-skuamosa stadium lanjut atau metastasis
Pada pasien dengan kanker paru non-sel kecil non-skuamosa stadium lanjut atau metastasis, Zerpidio dikombinasikan dengan *carboplatin* dan *pemetrexed*. Terapi diberikan dalam siklus pengobatan setiap 3 minggu:

- Dosis Zerpidio yang direkomendasikan adalah 4,5 mg/kg atau 300 mg, diberikan pada hari ke-1 setiap siklus. Pasien mendapatkan pengobatan dengan Zerpidio sampai terjadi progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat ditoleransi.
- *Carboplatin* diberikan dengan dosis AUC=5 dengan dosis maksimum tidak melebihi 800 mg pada hari ke-1 setiap siklus selama 4 siklus.
- *Pemetrexed* diberikan dengan dosis 500 mg/m² pada hari ke-1 setiap siklus. *Pemetrexed* dilanjutkan hingga tidak lagi memberikan manfaat klinik.

.

Respons atipikal (misalnya peningkatan awal ukuran tumor sementara atau adanya lesi baru yang kecil dalam beberapa bulan pertama terapi, diikuti pengecilan tumor) telah terpantau. Dianjurkan untuk melanjutkan terapi pada pasien yang stabil secara klinis dengan bukti awal progresivitas penyakit sampai progresivitas penyakit dikonfirmasi.

Peningkatan atau penurunan dosis Zerpidio tidak direkomendasikan. Penundaan atau penghentian dosis dapat diperlukan berdasarkan keamanan dan tolerabilitas individual.

Panduan tata laksana efek samping terkait imun dideskripsikan dalam Tabel 1 (lihat bagian Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan).

Efek samping terkait imun	Tingkat keparahan	Modifikasi terapi
Penyakit paru terkait imun	Derajat 2	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 3 atau 4 atau derajat 2 berulang	Hentikan secara permanen
Kolitis	Derajat 2 atau 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 4 atau derajat 3 berulang	Hentikan secara permanen
Hepatitis	Derajat 2 dengan AST atau ALT > 3-5 kali ULN atau bilirubin total > 1,5-3 kali ULN	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1

	Derajat 3 atau 4 dengan AST atau ALT > 5 kali ULN, atau bilirubin total > 3 kali ULN	Hentikan secara permanen
Nefritis dan disfungsi ginjal	Peningkatan kreatinin serum derajat 2	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Peningkatan kreatinin serum derajat 3 atau 4	Hentikan secara permanen
Endokrinopati	Hipotiroidisme derajat 2 atau 3, hipertiroidisme derajat 2 atau 3, hipofisitis derajat 2 atau 3, insufisiensi adrenal derajat 2, hiperglikemia derajat 3 atau diabetes melitus tipe 1 simtomatik	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Hipotiroidisme derajat 4 Hipertiroidisme derajat 4 Insufisiensi adrenal derajat 3 atau 4 Hiperglikemia derajat 4	Hentikan secara permanen
Efek samping kulit	Derajat 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 4, sindrom Stevens Johnson (SJS) atau nekrolisis epidermal toksik (NET)	Hentikan secara permanen
Efek samping lain terkait imun	Peningkatan amilase atau lipase serum derajat 3 atau 4 Pankreatitis derajat 2 atau 3 Miokarditis derajat 2* Efek samping terkait imun terjadi pertama kali derajat 2 atau 3 Penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) atau sel darah putih derajat 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Pankreatitis derajat 4 atau pankreatitis derajat berapapun berulang Miokarditis derajat 3 atau 4 Ensefalitis derajat 3 atau 4 Efek samping lain terkait imun terjadi pertama kali derajat 4 Penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) atau sel darah putih derajat 4 atau derajat 3 berulang	Hentikan secara permanen
Reaksi terkait infus	Derajat 2	Turunkan kecepatan infus atau interupsi. Terapi dapat dilanjutkan jika kejadian membaik.
	Derajat 3 atau 4	Hentikan secara permanen

Note: Derajat toksisitas adalah berdasarkan *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version* 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).
ALT: *alanine aminotranferase*; AST: *aspartate aminotransferase*; ULN: *upper limit of normal*
*Keamanan Zerpidio belum diketahui secara pasti jika miokarditis telah mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1.

<u>Populasi Khusus</u>

Populasi anak
Keamanan dan efikasi Zerpidio pada anak dan remaja di bawah 18 tahun belum diketahui secara pasti. Tidak

terdapat data yang tersedia.

Lanjut usia
Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien lanjut usia (≥ 65 tahun). Zerpidio harus diberikan secara hati-hati pada populasi ini.

Gangguan fungsi ginjal
Zerpidio belum diteliti pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal sedang atau berat, dan oleh karena itu, pemberian Zerpidio tidak direkomendasikan pada populasi ini. Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan. Zerpidio harus diberikan secara hati-hati.

Gangguan fungsi hati
Zerpidio belum diteliti pada pasien dengan gangguan fungsi hati sedang atau berat, dan oleh karena itu, pemberian Zerpidio tidak direkomendasikan pada populasi ini. Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi hati ringan. Zerpidio harus diberikan secara hati-hati.



Dirilis oleh BPOM 23 Juni 2026