

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIBTAYO 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat bevat 50 mg cemiplimab.

Elke injectieflacon bevat 350 mg cemiplimab in 7 ml oplossing.

Cemiplimab wordt gemaakt door middel van recombinant-DNA-technologie in een celsuspensiekweek van ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO, Chinese Hamster Ovary).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,0 en osmolaliteit tussen 300 en 360 mmol/kg. De oplossing kan een minieme hoeveelheid doorschijnende tot witte deeltjes bevatten in een injectieflacon voor eenmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cutaan plaveiselcelcarcinoom

LIBTAYO als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom (cutaan squameuzecelcarcinoom, mCSCC of laCSCC) die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie.

Basaalcelcarcinoom

LIBTAYO als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom (laBCC of mBCC) die ziekteprogressie vertonen of intolerant zijn voor een *hedgehog*-signaalrouteremmer (HHI).

Niet-kleincellige longkanker

LIBTAYO als monotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met PD-L1-expressie (in $\geq 50\%$ tumorcellen), zonder EGFR-, ALK- of ROS1-aberraties, met:

- Lokaal gevorderde NSCLC die geen kandidaat zijn voor definitieve chemoradiotherapie, of
- metastatische NSCLC.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van ervaren specialisten op het gebied van kankerbehandeling.

PD-L1-onderzoek voor patiënten met NSCLC

Voor behandeling met cemiplimab als monotherapie moeten patiënten worden geselecteerd op basis van PD-L1-expressie op de tumor met behulp van een gevalideerde test (zie rubriek 5.1).

Dosering

Aanbevolen dosis

De aanbevolen dosis is 350 mg elke 3 weken (Q3W) toegediend als intraveneus infuus gedurende 30 minuten.

De behandeling kan worden voortgezet tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Dosisaanpassingen

Er worden geen dosisverlagingen aanbevolen. Uitstellen van de dosis of stopzetting kan nodig zijn op basis van individuele veiligheid en tolerantie. Aanbevolen aanpassingen voor de beheersing van bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1.

Gedetailleerde richtlijnen voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen staan beschreven in tabel 1 (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen voor behandeling

Bijwerking ^a	Ernst ^b	Dosiswijziging	Aanvullende interventie
Immuungerelateerde bijwerkingen			
Pneumonitis	Graad 2	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als pneumonitis verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 2 tot 4 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Colitis	Graad 2 of 3	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd

Bijwerking ^a	Ernst ^b	Dosiswijziging	Aanvullende interventie
Immuunrelateerde bijwerkingen			
			door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als colitis of diarree verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroïden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Hepatitis	Graad 2 met ASAT of ALAT > 3 en $\leq 5 \times$ ULN of totaalbilirubine $> 1,5$ en $\leq 3 \times$ ULN	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als hepatitis verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroïden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent, of terugkeert naar baseline ALAT of ASAT wanneer het afbouwen van corticosteroïden afgerond is	
	Graad ≥ 3 met ASAT of ALAT $> 5 \times$ ULN of totaalbilirubine $> 3 \times$ ULN	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Hypothyroïdie	Graad 3 of 4	LIBTAYO onderbreken	Schildklierhormoonsubstitutie opstarten waar klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer hypothyroïdie terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Hyperthyroïdie	Graad 3 of 4	LIBTAYO onderbreken	Symptomatische behandeling opstarten
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer hyperthyroïdie terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Thyroïditis	Graad 3 tot 4	LIBTAYO onderbreken	Symptomatische behandeling opstarten

Bijwerking ^a	Ernst ^b	Dosiswijziging	Aanvullende interventie
Immuunrelateerde bijwerkingen			
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer thyroïditis terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Hypofysitis	Graad 2 tot 4	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis en hormoonsubstitutie waar klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten als hypofysitis verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent, of verder klinisch stabiel is	
Bijnierinsufficiëntie	Graad 2 tot 4	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis en hormoonvervanging zoals klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten als bijnierinsufficiëntie verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent of verder klinisch stabiel is	
Diabetes mellitus type 1	Graad 3 of 4 (hyperglykemie)	LIBTAYO onderbreken	Behandeling met bloedglucose verlagende middelen waar klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer diabetes mellitus terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Huidreacties	Graad 2 die langer duurt dan 1 week, graad 3 of vermoedelijk Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of Toxische Epidermale Necrolyse (TEN)	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als huidreactie verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het	

Bijwerking ^a	Ernst ^b	Dosiswijziging	Aanvullende interventie
Immuungerelateerde bijwerkingen			
		afbouwen van corticosteroiden tot \leq 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 4 of bevestigd SJS of TEN	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Immuungerelateerde huidreactie of andere immuungerelateerde bijwerkingen bij patiënten die eerder behandeld zijn met idelalisib	Graad 2	LIBTAYO onderbreken	Onmiddellijk behandeling opstarten, waaronder opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als huidreactie of andere immuungerelateerde bijwerking verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot \leq 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 3 of 4 (behalve endocrinopathieën) of terugkerende graad 2	Definitief stopzetten	Onmiddellijk behandeling opstarten, waaronder opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Nefritis met renale disfunctie	Graad 2 creatinine verhoogd	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als nefritis verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot \leq 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 3 of 4 creatinine verhoogd	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouw

Bijwerking ^a	Ernst ^b	Dosiswijziging	Aanvullende interventie
Immuunrelateerde bijwerkingen			
Andere immuunrelateerde bijwerkingen (waaronder – maar niet uitsluitend – paraneoplastische encefalomyelitis, meningitis, myositis, afstoting van getransplanteerde organen, graft-versus-hostziekte, Guillain-Barré-syndroom, ontsteking in centraal zenuwstelsel, chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie, encefalitis, myasthenia gravis, perifere neuropathie, myocarditis, pericarditis, immuuntrombocytopenische purpura, vasculitis, artralgie, artritis, spierzwakte, myalgie, polymyalgia rheumatica, Sjögren-syndroom, keratitis, stomatitis, vasculitis, thyroïditis)	Graad 2 of 3 gebaseerd op het type reactie	LIBTAYO onderbreken	Symptomatische behandeling opstarten, inclusief opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent waar klinisch geïndiceerd gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als andere immuunrelateerde bijwerking verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	<ul style="list-style-type: none"> - Graad 3 gebaseerd op het type reactie of graad 4 (behalve endocrinopathieën) - Graad 3 of 4 neurologische toxiciteit - Graad 3 of 4 myocarditis of pericarditis - Terugkerende immuunrelateerde graad 3-bijwerking - Aanhoudende immuunrelateerde bijwerkingen van graad 2 of 3 die 12 weken of langer duren (behalve endocrinopathieën) - Niet in staat om de dosis corticosteroiden binnen 12 weken te verlagen naar 10 mg of minder prednison 		Definitief stopzetten

Bijwerking ^a	Ernst ^b	Dosiswijziging	Aanvullende interventie
Immuungerelateerde bijwerkingen			
	of equivalent per dag		
Infusiegerelateerde reacties^a			
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Infusie onderbreken of infusiesnelheid vertragen	Symptomatische behandeling opstarten
	Graad 3 of 4	Definitief stopzetten	

ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; ULN: bovengrens van normaal.

^a Zie ook rubriek 4.4 en 4.8

^b Toxiciteit is gegradeerd volgens de huidige versie van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE).

Patiëntenwaarschuingskaart

Alle voorschrijvers van LIBTAYO moeten bekend zijn met het educatiemateriaal en de patiënten informeren over de Patiëntenwaarschuingskaart waarop staat wat ze moeten doen als ze een symptoom van immuungerelateerde bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties ervaren. De arts zal elke patiënt een Patiëntenwaarschuingskaart geven.

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van LIBTAYO bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten. Blootstelling aan cemiplimab is vergelijkbaar bij alle leeftijdsgroepen (zie rubriek 5.1 en 5.2). Gegevens zijn beperkt voor patiënten ≥ 75 jaar die met cemiplimab monotherapie werden behandeld.

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing voor LIBTAYO aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornis. Er zijn beperkte gegevens voor LIBTAYO bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, CLcr 15 tot 29 ml/min (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis. LIBTAYO is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis voor aanbevelingen inzake dosering (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

LIBTAYO is voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn met een steriele, pyrogeenvrije, inline- of add-onfilter met geringe eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micron tot 5 micron).

Er mogen geen andere geneesmiddelen tegelijkertijd toegediend worden via dezelfde infuuslijn.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moet de naam en het lotnummer van het toegediende product duidelijk genoteerd worden.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Er zijn ernstige en fatale immuungerelateerde bijwerkingen waargenomen met cemiplimab (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8). Deze immuungerelateerde bijwerkingen kunnen elk orgaansysteem treffen. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen treden op tijdens de behandeling met cemiplimab; echter immuungerelateerde bijwerkingen kunnen ook optreden na stopzetting van cemiplimab.

Bij patiënten die worden behandeld met cemiplimab of andere PD-1-/PD-L1-remmers kunnen gelijktijdig immuungerelateerde bijwerkingen optreden die meer dan één lichaamssysteem treffen, zoals myositis en myocarditis of myasthenia gravis.

Volg patiënten op tekenen en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen. Immuungerelateerde bijwerkingen moeten behandeld worden met aanpassingen in de behandeling met cemiplimab, hormoonsubstitutie therapie (indien klinisch geïndiceerd) en corticosteroïden. Bij vermoedelijke immuungerelateerde bijwerkingen moeten patiënten onderzocht worden om een immuungerelateerde bijwerking te bevestigen en andere oorzaken, waaronder infectie, uit te sluiten. Naargelang de ernst van de bijwerking moet cemiplimab onderbroken of permanent gestopt worden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis, gedefinieerd als waarvoor gebruik van corticosteroïden nodig is en zonder duidelijke andere etiologie, waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van pneumonitis en andere oorzaken dan immuungerelateerde pneumonitis moeten worden uitgesloten. Patiënten met vermoedelijke pneumonitis moeten onderzocht worden met röntgenonderzoek, indien geïndiceerd op basis van klinische evaluatie, en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde colitis

Immuungerelateerde diarree of colitis, gedefinieerd als waarvoor gebruik van corticosteroïden nodig is en zonder duidelijke andere etiologie, is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van diarree of colitis en behandeld met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling, antidiarrhoïca en corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde hepatitis

Immuungerelateerde hepatitis, gedefinieerd als waarvoor gebruik van corticosteroïden nodig is en zonder duidelijke andere etiologie, waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor afwijkende leverwaarden voorafgaand aan en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling, waar geïndiceerd op basis van klinische evaluatie, en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Er zijn immuungerelateerde endocrinopathieën waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8).

Schildklierandoeningen (hypothyroïdie/hyperthyroïdie/thyroïditis)

Er zijn immuungerelateerde schildklierandoeningen waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen. Thyroïditis kan zich voordoen met of zonder een verandering in de schildklierfunctietests. Hypothyroïdie kan volgen op hyperthyroïdie. Schildklierandoeningen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Patiënten moeten gevolgd worden voor veranderingen in schildklierfunctie bij het begin van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling, waar geïndiceerd op basis van klinische evaluatie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten behandeld worden met hormoonsubstitutie therapie (indien geïndiceerd) en met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling. Hyperthyroïdie moet behandeld worden volgens de medische standaardzorg (zie rubriek 4.2).

Hypofysitis

Er is immuungerelateerde hypofysitis waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van hypofysitis en behandeld met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling, met corticosteroïden en met hormoonvervangende therapie indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Bijnierinsufficiëntie is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie tijdens en na de behandeling, en behandeld met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling, met corticosteroïden en met hormoonvervangende therapie indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Immuungerelateerde diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor hyperglykemie en voor tekenen en symptomen van diabetes waar geïndiceerd op basis van klinische evaluatie, en behandeld met orale hyperglykemiemiddelen of insuline en aanpassingen in de cemiplimabbehandeling (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde huidreacties

Er zijn in verband met cemiplimabbehandeling immuungerelateerde bijwerkingen gemeld die de huid betreffen, gedefinieerd als waarvoor gebruik van corticosteroïden nodig is en zonder duidelijke andere etiologie, waaronder ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's, Severe Cutaneous Adverse Reactions), zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (sommige gevallen met fatale afloop) en andere huidreacties zoals huiduitslag, erythema multiforme, pemfigoïd (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen van vermoedelijke ernstige huidreacties en andere oorzaken moeten uitgesloten worden. Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden (zie rubriek 4.2). In geval van tekenen of symptomen van SJS of TEN, verwijs de patiënt door voor gespecialiseerde zorg voor beoordeling en behandeling en behandel de patiënt met dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2).

Gevallen van SJS, fatale TEN en stomatitis zijn opgetreden na 1 dosis cemiplimab bij patiënten met eerdere blootstelling aan idelalisib, die deelnamen aan een klinische studie ter evaluatie van cemiplimab bij non-Hodgkin-lymfoom (NHL), en die recent blootgesteld waren aan sulfabevattende antibiotica (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden zoals hierboven beschreven (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde nefritis

Immuungerelateerde nefritis, gedefinieerd als waarvoor gebruik van corticosteroïden nodig is en zonder duidelijke andere etiologie, is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Volg patiënten voor veranderingen in nierfunctie. Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

Andere fatale of levensbedreigende immuungerelateerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die cemiplimab ontvingen, waaronder paraneoplastische encefalomyelitis, meningitis en myositis (zie rubriek 4.8 voor andere immuungerelateerde bijwerkingen).

Evalueer vermoede immuungerelateerde bijwerkingen om andere oorzaken uit te sluiten. Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

Er is in de postmarketingsetting bij patiënten die met PD-1-remmers zijn behandeld afstoting van een getransplanteerd solide orgaan gemeld. Behandeling met cemiplimab kan bij patiënten bij wie een solide orgaan is getransplanteerd het risico op afstoting van dit orgaan verhogen. Bij deze patiënten dient het voordeel van behandeling met cemiplimab tegen het risico op mogelijke afstoting van het orgaan te worden afgewogen. In de postmarketingsetting zijn gevallen van graft-versus-hostziekte gemeld bij patiënten die werden behandeld met andere PD-1-/PD-L1-remmers in verband met allogene hematopoïetische stamceltransplantatie.

Infusiegerelateerde reacties

Cemiplimab kan ernstige of levensbedreigende infusiegerelateerde reacties veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden. Cemiplimab moet onderbroken worden of de infusiesnelheid verlaagd voor lichte of matige infusiegerelateerde reacties. Het infuus moet stopgezet worden en cemiplimab moet permanent gestopt worden voor ernstige (graad 3) of levensbedreigende (graad 4) infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.2).

Patiënten geëxcludeerd uit klinische studies

Patiënten die actieve infecties hadden of immuungecompromitteerd waren, met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte, een ECOG PS ≥ 2 of een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte werden niet opgenomen. Raadpleeg rubriek 5.1 voor een volledige lijst van uit klinische studies geëxcludeerde patiënten.

Aangezien er geen gegevens zijn, moet cemiplimab met voorzichtigheid gebruikt worden in deze populaties, na zorgvuldige evaluatie van de baten-risicoverhouding voor de patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar farmacokinetische (FK) interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd met cemiplimab.

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva voorafgaand aan de opstart van cemiplimab, behalve fysiologische doses van systemische corticosteroïden (≤ 10 mg/per dag prednison of equivalent), moet vermeden worden omwille van hun mogelijke verstoring van de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van cemiplimab. Desalniettemin kunnen systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva wel gebruikt worden na opstart van cemiplimab om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met cemiplimab en gedurende minstens 4 maanden na de laatste dosis cemiplimab.

Zwangerschap

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren gedaan met cemiplimab. Er zijn geen beschikbare gegevens over het gebruik van cemiplimab bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is gebleken dat remming van de PD-1/PD-L1-signaalroute kan leiden tot een hoger risico op immuungerelateerde afstoting van de foetus in ontwikkeling, wat resulteert in sterfte van de foetus (zie rubriek 5.3).

Het is bekend dat humaan IgG4 de placenta kan passeren en cemiplimab is een IgG4; daarom kan cemiplimab van de moeder naar de foetus in ontwikkeling overgedragen worden. Cemiplimab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij het klinisch voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cemiplimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat antilichamen (waaronder IgG4) bij de mens uitgescheiden worden in de moedermelk; een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten.

Indien een vrouw ervoor kiest om te worden behandeld met cemiplimab, dient zij geïnstrueerd te worden om geen borstvoeding te geven tijdens behandeling met cemiplimab en gedurende minstens 4 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de mogelijke effecten van cemiplimab op de vruchtbaarheid. In een 3 maanden durende studie met herhaalde doses ter beoordeling van de vruchtbaarheid bij geslachtsrijpe cynomolgusapen, zijn geen effecten waargenomen op de beoordelingsparameters van vruchtbaarheid of op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cemiplimab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid werd gemeld na behandeling met cemiplimab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij cemiplimab kunnen er immuungerelateerde bijwerkingen optreden. De meeste hiervan, waaronder ernstige bijwerkingen, verdwenen na opstart van de gepaste medische behandeling of stopzetting van cemiplimab (zie hieronder “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”).

De veiligheid van cemiplimab is geëvalueerd bij 816 patiënten met gevorderde solide maligniteiten die cemiplimab monotherapie ontvingen in 4 klinische studies. De mediane blootstellingsduur aan cemiplimab bedroeg 30,8 weken (variërend van 2 dagen tot 144 weken).

Immuungerelateerde bijwerkingen traden op bij 22,1% van de patiënten behandeld met cemiplimab in klinische studies, waaronder graad 5 (0,4%), graad 4 (0,7%), graad 3 (5,4%) en graad 2 (11,8%). Immuungerelateerde bijwerkingen hebben tot permanente stopzetting van cemiplimab geleid bij 4,0%

van de patiënten. De meest voorkomende immuungerelateerde bijwerkingen waren hypothyroïdie (7,5%), hyperthyroïdie (3,3%), pneumonitis (3,2%), hepatitis (2,0%), colitis (2,2%) en immuungerelateerde bijwerkingen van de huid (1,6%) (zie hieronder “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in rubriek 4.4 en Aanbevolen behandelingsaanpassingen in rubriek 4.2).

30,1% van de patiënten ondervonden ernstige bijwerkingen. . Bij 8,1% van de patiënten hebben bijwerkingen tot permanente stopzetting van cemiplimab geleid.

Er zijn ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's, Severe Cutaneous Adverse Reactions), waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met cemiplimabbehandeling (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies van cemiplimab als monotherapie (n=816) of gerapporteerd bij postmarketinggebruik van cemiplimab worden opgesomd in tabel 2. Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie. Frequenties staan gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Opsomming van bijwerkingen bij patiënten die zijn behandeld met cemiplimab monotherapie

Voorkeursterm systeem/orgaanklasse	Graad I-V (frequentie categorie)	Graad I-V (%)	Graad III-V (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bovenste-luchtweginfectie ^a	Zeer vaak	10,8	0,4
Urineweginfectie	Vaak	5,4	1,0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	13,0	3,3
Immuunsysteemaandoeningen			
Infusiegerelateerde reactie	Vaak	3,2	0
Sjögren-syndroom	Soms	0,2	0
Immuuntrombocytopenische purpura	Soms	0,1	0
Afstoting van getransplanteerde organen ^b	Niet bekend	--	--
Endocriene aandoeningen			
Hypothyroïdie ^c	Vaak	7,5	0
Hyperthyroïdie	Vaak	3,3	0
Bijnierinsufficiëntie	Soms	0,4	0,4
Thyroiditis ^d	Soms	0,6	0
Diabetes mellitus type 1 ^e	Soms	0,1	0,1
Hypofysitis	Soms	0,4	0,2
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Vaak	7,7	0,4

Voorkeursterm systeem/orgaanklasse	Graad I-V (frequentiecategorie)	Graad I-V (%)	Graad III-V (%)
Perifere neuropathie ^f	Vaak	1,5	0,1
Meningitis ^g	Soms	0,1	0,1
Encefalitis	Soms	0,1	0,1
Myasthenia gravis	Soms	0,1	0
Paraneoplastische encefalomyelitis	Soms	0,1	0,1
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie	Soms	0,1	0
Oogaandoeningen			
Keratitis	Soms	0,1	0
Hartaandoeningen			
Myocarditis ^h	Soms	0,6	0,5
Pericarditis ⁱ	Soms	0,2	0,2
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie ^j	Vaak	6,1	2,5
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust	Zeer vaak	12,5	0,6
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Hoest ^k	Zeer vaak	12,5	0,1
Dyspneu ^l	Vaak	9,9	1,3
Pneumonitis ^m	Vaak	4,2	1,2
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Nausea	Zeer vaak	12,3	0,1
Diarree	Zeer vaak	16,7	0,5
Constipatie	Zeer vaak	10,8	0,2
Abdominale pijn ⁿ	Vaak	9,7	0,6
Braken	Vaak	7,4	0,1
Stomatitis	Vaak	1,5	0
Colitis ^o	Vaak	2,2	1,0
Lever- en galaandoeningen			
Hepatitis ^p	Vaak	2,2	1,3
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Uitslag ^q	Zeer vaak	22,7	1,6
Pruritus ^r	Zeer vaak	13,1	0,1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Skeletspierstelselpijn ^s	Zeer vaak	29,8	1,6
Artritis ^t	Vaak	1,0	0,1
Spierzwakte	Soms	0,4	0

Voorkeursterm systeem/orgaanklasse	Graad I-V (frequentie categorie)	Graad I-V (%)	Graad III-V (%)
Myositis	Soms	0,1	0
Polymyalgia rheumatica	Soms	0,1	0
Nier- en urinewegaandoeningen			
Nefritis ^u	Vaak	1,3	0,2
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ^v	Zeer vaak	28,1	2,3
Onderzoeken			
Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak	4,8	0,9
Alanineaminotransferase verhoogd	Vaak	4,7	0,6
Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd	Vaak	2,3	0,2
Creatinine in het bloed verhoogd	Vaak	2,0	0
Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verhoogd	Soms	0,7	0
Transaminasen verhoogd	Soms	0,6	0,1
Bloed bilirubine verhoogd	Soms	0,5	0,1
Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verlaagd	Soms	0,1	0

Versie 4.03 van de NCI CTCAE werd gebruikt om de toxiciteit te beoordelen.

- a. Bovenste-luchtweginfectie betreft bovenste-luchtweginfectie, luchtweginfectie, nasofaryngitis, sinusitis, faryngitis, rinitis en virale bovenste-luchtweginfectie.
- b. Postmarketingbijwerking.
- c. Hypothyroïdie betreft zowel hypothyroïdie als immuungerelateerde hypothyroïdie.
- d. Thyroïditis betreft zowel auto-immuunthyroïditis als thyroïditis.
- e. Diabetes mellitus type 1 betreft zowel diabetische ketoacidose als diabetes mellitus type 1.
- f. Perifere neuropathie betreft perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, polyneuropathie, neuritis, paresthesie en perifere motorische neuropathie.
- g. Meningitis betreft ook aseptische meningitis.
- h. Myocarditis betreft auto-immuunmyocarditis, immuungerelateerde myocarditis en myocarditis.
- i. Pericarditis betreft zowel auto-immuunpericarditis als pericarditis.
- j. Hypertensie betreft zowel hypertensie als hypertensieve crisis.
- k. Hoest betreft hoest, productieve hoest en bovenste luchtweg hoestsyndroom.
- l. Dyspneu betreft zowel dyspneu als inspanningskortademigheid.
- m. Pneumonitis betreft pneumonitis, immuungerelateerde pneumonitis, interstitiële longziekte.
- n. Abdominale pijn betreft abdominale pijn, hoge abdominale pijn, abdominaal ongemak, lage abdominale pijn en gastro-intestinale pijn.
- o. Colitis betreft colitis, enterocolitis, immuungerelateerde enterocolitis en auto-immuuncolitis.
- p. Hepatitis betreft auto-immuunhepatitis, hepatocellulair letsel, immuungerelateerde hepatitis, leverfunctiestoornis, hepatitis en hepatotoxiciteit.
- q. Huiduitslag betreft huiduitslag, dermatitis, urticaria, maculo-papulaire huiduitslag, erytheem, erythemateuze huiduitslag, huiduitslag met jeuk, psoriasis, auto-immuundermatitis, acneïforme dermatitis, allergische dermatitis, atopische dermatitis, bulleuze dermatitis, geneesmiddeleneruptie, dyshidrotisch eczeem, lichen planus, huidreactie, exfoliatieve dermatitis, parapsoriasis, pemfigoïd, maculaire huiduitslag en papulaire huiduitslag.
- r. Pruritus betreft zowel pruritus als allergische pruritus.
- s. Skeletspierstelselpijn betreft rugpijn, artralgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelsel borstpijn, botpijn, myalgie, nekpijn, spinale pijn, skeletspierstijfheid en skeletspierongemak.
- t. Artritis omvat zowel artritis als polyartritis.

- u. Nefritis betreft nefritis, toxische nefropathie, acuut nierletsel en nierfunctiestoornis.
- v. Vermoeidheid betreft vermoeidheid, asthenie en malaise.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De geselecteerde bijwerkingen die hieronder staan, zijn gebaseerd op de veiligheid van cemiplimab als monotherapie bij 816 patiënten in klinische studies.

Immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4)

Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis trad op bij 26 (3,2%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 4 (0,5%) patiënten met graad 4-, 4 (0,5%) patiënten met graad 3-pneumonitis. Immuungerelateerde pneumonitis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 11 (1,3%) van de 816 patiënten. Bij de 26 patiënten met immuungerelateerde pneumonitis was de mediane tijd tot aanvang 2,5 maanden (bereik: 7 dagen tot 18 maanden) en de mediane duur van de pneumonitis was 22 dagen (variërend van 5 dagen tot 16,9 maanden). Tweeëntwintig van de 26 patiënten (84,6%) hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediaan van 11 dagen (variërend van 1 dag tot 5,9 maanden). De pneumonitis was verdwenen bij 15 (57,7%) van de 26 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungerelateerde colitis

Immuungerelateerde diarree of colitis trad op bij 18 (2,2%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 7 (0,9%) met immuungerelateerde graad 3-diarree of -colitis. Immuungerelateerde diarree of colitis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 3 (0,4%) van de 816 patiënten. Bij de 18 patiënten met immuungerelateerde diarree of colitis was de mediane tijd tot aanvang 3,8 maanden (variërend van 21 dagen tot 15,5 maanden) en de mediane duur van de immuungerelateerde diarree of colitis was 2,3 maanden (variërend van 6 dagen tot 10,0 maanden). Dertien van de 18 patiënten (72,2%) met immuungerelateerde diarree of colitis hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 20 dagen (variërend van 5 dagen tot 5,2 maanden). De immuungerelateerde diarree of colitis was verdwenen bij 8 (44,4%) van de 18 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungerelateerde hepatitis

Immuungerelateerde hepatitis trad op bij 16 (2,0%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 1 (0,1%) patiënt met graad 5-, 1 (0,1%) met graad 4-, en 11 (1,3%) patiënten met graad 3-immuungerelateerde hepatitis. Immuungerelateerde hepatitis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 10 (1,2%) van de 816 patiënten. Bij de 16 patiënten met immuungerelateerde hepatitis was de mediane tijd tot aanvang 2,5 maand (variërend van 7 dagen tot 22,5 maanden) en de mediane duur van de hepatitis was 27,5 dagen (variërend van 10 dagen tot 7,6 maanden). Veertien (87,5%) patiënten met immuungerelateerde hepatitis hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 30 dagen (bereik: 6 dagen tot 3,1 maanden). De hepatitis was verdwenen bij 8 (50,0%) van de 16 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Hypothyroïdie trad op bij 61 (7,5%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben. Een (0,1%) van de 816 patiënten is met cemiplimab gestopt omwille van hypothyroïdie. Bij de 61 patiënten met hypothyroïdie was de mediane tijd tot aanvang 4,1 maanden (variërend van 15 dagen tot 18,9 maanden) met een mediane duur van 7,9 maanden (variërend van 1 dag tot 23,3 maanden). De hypothyroïdie was verdwenen bij 5 (8,2%) van de 61 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Hyperthyroïdie trad op bij 27 (3,3%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 7 (0,9%) patiënten met hyperthyroïdie graad 2. Geen enkele patiënt is met cemiplimab

gestopt omwille van hyperthyroïdie. Bij de 27 patiënten met hyperthyroïdie was de mediane tijd tot aanvang 2,1 maanden (variërend van 20 dagen tot 23,8 maanden) met een mediane duur van 1,9 maanden (variërend van 1 dag tot 24,5 maanden). De hyperthyroïdie was verdwenen bij 13 (48,1%) van de 27 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Thyroiditis trad op bij 5 (0,6%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 2 (0,2%) patiënten met thyroiditis graad 2. Geen enkele patiënt is met cemiplimab gestopt omwille van thyroiditis. De thyroiditis was bij geen enkele patiënt verdwenen op het moment van het data-afkappunt.

Bijnierinsufficiëntie trad op bij 3 (0,4%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 3 (0,4%) patiënten met bijnierinsufficiëntie graad 3. Een (0,1%) van de 816 patiënten is met cemiplimab gestopt omwille van bijnierinsufficiëntie. Bij de 3 patiënten met bijnierinsufficiëntie was de mediane tijd tot aanvang 11,5 maanden (variërend van 4,2 maanden tot 18,3 maanden) met een mediane duur van 5,1 maanden (variërend van 4,9 maanden tot 6,1 maanden). Een van de 3 patiënten (33,3%) is behandeld met hoge doses corticosteroiden. De bijnierinsufficiëntie was bij geen enkele patiënt verdwenen op het moment van het data-afkappunt.

Immuungerelateerde hypofysitis trad op bij 3 (0,4%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 2 (0,2%) patiënten met hypofysitis graad 3. Een (0,1%) van de 816 patiënten is met cemiplimab gestopt omwille van hypofysitis. Bij de 3 patiënten met hypofysitis was de mediane tijd tot aanvang 4,6 maanden (variërend van 2,6 maanden tot 7,4 maanden) met een mediane duur van 23 dagen (variërend van 9 dagen tot 1,5 maanden). Een van de 3 patiënten (33,3%) is behandeld met hoge doses corticosteroiden. De hypofysitis was bij geen enkele patiënt verdwenen op het moment van het data-afkappunt.

Diabetes mellitus type 1 zonder een andere etiologie trad op bij 1 (0,1%) van de 816 patiënten, waaronder 1 (0,1%) patiënt met graad 4-diabetes mellitus type 1.

Immuungerelateerde huidreacties

Immuungerelateerde huidreacties traden op bij 13 (1,6%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 7 (0,9%) patiënten met immuungerelateerde huidreacties graad 3. Immuungerelateerde huidreacties leidden bij 1 (0,1%) van de 816 patiënten tot definitieve stopzetting van cemiplimab. Bij de 13 patiënten met immuungerelateerde huidreacties was de mediane tijd tot aanvang 1,2 maanden (variërend van 2 dagen tot 17,0 maanden) en de mediane duur was 2,7 maanden (variërend van 13 dagen tot 12,5 maanden). Acht patiënten (61,5%) met immuungerelateerde huidreacties hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 15 dagen (variërend van 4 dagen tot 2,6 maanden). De huidreacties waren verdwenen bij 9 (69,2%) van de 13 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungerelateerde nefritis

Immuungerelateerde nefritis trad op bij 5 (0,6%) van de 816 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 1 (0,1%) patiënt met immuungerelateerde nefritis graad 5 en 1 (0,1%) patiënt met immuungerelateerde nefritis graad 3. Immuungerelateerde nefritis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 1 (0,1%) van de 816 patiënten. Bij de 5 patiënten met immuungerelateerde nefritis was de mediane tijd tot aanvang 1,8 maanden (variërend van 14 dagen tot 5,6 maanden) en de mediane duur van de nefritis was 26 dagen (variërend van 9 dagen tot 1,6 maanden). Vier (80%) patiënten met immuungerelateerde nefritis hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 16 dagen (variërend van 3 dagen tot 1,0 maand). De nefritis was verdwenen bij 4 (80%) van de 5 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende klinisch significante, immuungerelateerde bijwerkingen traden op met een incidentie van minder dan 1% van 816 patiënten die met cemiplimab monotherapie behandeld zijn. De voorvallen waren van graad 3 of minder tenzij anders vermeld:

Zenuwstelselaandoeningen: meningitis^a (graad 4), paraneoplastische encefalomyelitis (graad 5), chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie, encefalitis^b, myasthenia gravis, perifere neuropathie^c.

Hartaandoeningen: myocarditis^d, pericarditis^e

Immuunsysteemaandoeningen: immuuntrombocytopenische purpura

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: artralgie, artritis^f, spierzwakte, myalgie, myositis, polymyalgiae rheumatica, Sjögren-syndroom

Oogaandoeningen: keratitis

Maagdarmsstelselaandoeningen: stomatitis

^a omvat meningitis en aseptische meningitis

^b omvat encefalitis en niet-infectieuze encefalitis

^c omvat neuritis en perifere neuropathie

^d omvat auto-immuunmyocarditis en myocarditis

^e omvat auto-immuunpericarditis en pericarditis

^f omvat artritis en polyarthritis

De volgende bijkomende immuungerelateerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die combinatietherapie kregen in klinische studies: vasculitis, Guillain-Barré-syndroom en ontsteking van het centraal zenuwstelsel, alle met een frequentie van zelden.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties traden op bij 63 (7,7%) van de 816 patiënten die met cemiplimab behandeld zijn, waaronder 1 (0,1%) patiënt met een infusiegerelateerde reactie van graad 3. Infusiegerelateerde reacties leidden tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 1 (0,1%) patiënt. De meest voorkomende symptomen van infusiegerelateerde reacties waren pyrexie, nausea en huiduitslag. Alle patiënten zijn hersteld van de infusiegerelateerde reacties.

Immunogeniciteit

Net zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er immunogeniciteit mogelijk bij cemiplimab. In klinische studies ontwikkelde 2,2% van de patiënten behandeld met cemiplimab behandelingsgerelateerde antilichamen, waarbij ongeveer 0,4% aanhoudende antilichaamresponsen had. Er zijn geen neutraliserende antilichamen waargenomen. Er was geen bewijs voor een gewijzigd FK of veiligheidsprofiel met de ontwikkeling van anticemiplimab-antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering zullen patiënten nauwlettend gevolgd moeten worden voor tekenen of symptomen van bijwerkingen, en waar van toepassing moet symptomatische behandeling opgestart worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC33.

Werkingsmechanisme

Cemiplimab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam bestaand uit immunoglobuline G4 (IgG4), dat zich bindt aan PD-1 en zijn interactie met PD-L1 en PD-L2 blokkeert. Inzetten van PD-1 met zijn liganden PD-L1 en PD-L2, te vinden op cellen met antigenen en die te vinden kunnen zijn op tumorcellen en/of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor, resulteert in remming van de werking van T-cellen, zoals proliferatie, uitscheiding van cytokinen en cytotoxische activiteit. Cemiplimab maakt T-celrespons mogelijk, waaronder antitumorresponsen, via blokkering van PD-1-binding aan de PD-L1- en PD-L2-liganden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

CSCC

De werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab bij patiënten met mCSCC (nodaal of distaal) of laCSCC, die niet in aanmerking kwamen voor chirurgie of curatieve radiotherapie, zijn bestudeerd in één klinische studie, R2810-ONC-1540 (studie 1540). Studie 1540 was een open-label, multicenter fase II-studie waarin 193 patiënten werden geïncludeerd met gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom met een gecombineerde gemiddelde follow-up-tijd van 9,4 maanden in totaal. De mediane follow-up-tijd was 16,5 maanden voor de groep met gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom met 3 mg/kg elke 2 weken (Q2W), 9,3 maanden voor de groep met lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom met 3 mg/kg Q2W en 8,1 maanden voor de groep met gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom met 350 mg Q3W.

Patiënten die voldeden aan een van de volgende criteria werden uitgesloten: auto-immuunziekte waarvoor systemische therapie met immunosuppressiva nodig was in de afgelopen 5 jaar; voorgeschiedenis van solide-organtransplantatie; voorgeschiedenis van pneumonitis in de afgelopen 5 jaar; eerdere behandeling met anti-PD-1/PD-L1 of andere immuuntherapie met 'checkpoint'-remmers; actieve infectie die behandeling vereist, waaronder gekende infectie met hiv of actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C; chronische lymfatische leukemie (CLL); hersenmetastasen of ECOG-performancescore (PS) ≥ 2 .

In studie 1540 kregen patiënten cemiplimab intraveneus (i.v.) tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of afronding van de geplande behandeling [3 mg/kg Q2W gedurende 96 weken of 350 mg Q3W gedurende 54 weken]. Als patiënten met lokaal gevorderde ziekte voldoende respons op de behandeling vertoonden, was chirurgie met curatieve intentie toegestaan. Tumorresponsbeoordelingen werden om de 8 of 9 weken uitgevoerd (voor patiënten die respectievelijk 3 mg/kg Q2W of 350 mg Q3W kregen). Het primaire werkzaamheidseindpunt van studie 1540 was bevestigd algeheel responspercentage (objective response rate; ORR), beoordeeld via onafhankelijke centrale beoordeling (ICR). Voor patiënten met mCSCC zonder extern zichtbare doellaesies werd de ORR bepaald via *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST 1.1). Voor patiënten met extern zichtbare doellaesies (laCSCC en mCSCC) werd de ORR bepaald via een samengesteld eindpunt waarin ICR-beoordelingen van radiologische gegevens (RECIST 1.1) en digitale medische fotografie (WHO-criteria) geïntegreerd waren. Het belangrijkste secundaire eindpunt was duur van respons (DOR) door ICR-beoordeling. Andere secundaire eindpunten waren ORR en DOR door beoordeling van de onderzoeker (*Investigator Assessment*, IA), progressievrije overleving (PFS) door ICR en IA, totale overleving (OS), percentage complete responsen (*complete response rate*, CRR) door ICR en verandering in scores van door de patiënt gemelde resultaten op de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

De resultaten worden gepresenteerd van 193 patiënten in studie 1540. Van deze 193 patiënten waren er 115 met gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom en 78 met lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom, met een mediane leeftijd van 72 jaar (variërend van 38 tot 96). 78 patiënten (40,4%) waren 75 jaar of ouder, 66 patiënten (34,2%) waren 65 tot 75 jaar, en 49 patiënten (25,4%) waren jonger dan 65. In totaal waren er 161 (83,4%) mannelijke patiënten en 187 patiënten (96,9%) waren blank; de ECOG-PS was 0 (44,6%) en 1 (55,4%). 33,7% van de patiënten had minstens 1 eerdere systemische anti-kankerbehandeling gekregen, 90,2% van de patiënten had eerder chirurgie ondergaan in verband met kanker, en 67,9% van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Van de patiënten met gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom had 76,5% distale metastasen en 22,6% had enkel lymfekliermetastasen.

Werkzaamheidsresultaten voor studie 1540 worden in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten (studie 1540) – gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom naar doseringsgroep, lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom

Werkzaamheidseindpunten	mCSCC, cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (groep 1) (n = 59) ICR	laCSCC, cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (groep 2) (n = 78) ICR	mCSCC, cemiplimab: 350 mg Q3W (groep 3) (n = 56) ICR
Bevestigde objectieve respons (ORR)^a			
ORR	49,2%	43,6%	41,1%
95%-BI voor ORR	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(28,1; 55,0)
Percentage complete respons (CR) ^b	16,9%	12,8%	5,4%
Percentage partiële respons (PR)	32,2%	30,8%	35,7%
Stabiele ziekte (SD)	15,3%	35,9%	14,3%
Progressieve ziekte (PD)	16,9%	11,5%	25,0%
Duur van respons (DOR)			
Mediaan ^c (maanden)	NB	NB	NB
Bereik (min-max)			
Bereik (maanden)	(2,8-21,6+)	(1,9-24,2+)	(2,1-11,1+)
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden, %	93,1%	67,6%	65,2%
Tijd tot response (TTR)			
Mediaan (maanden)	1,9	1,9	2,1
Bereik (min-max)	(1,7-9,1)	(1,8-8,8)	(2,0-8,3)

Werkzaamheidseindpunten	mCSCC, cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (groep 1) (n = 59) ICR	laCSCC, cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (groep 2) (n = 78) ICR	mCSCC, cemiplimab: 350 mg Q3W (groep 3) (n = 56) ICR
Progressievrije overleving (PFS)^{a, c}			
6 maanden (95%-BI)	65,8% (51,8; 76,7)	71,5% (58,9; 80,9)	59,3% (45,0; 71,0)
12 maanden (95%-BI)	52,9% (39,0; 65,0)	58,1% (43,7; 70,0)	47,4% (29,6; 63,3)
Algehele overleving (OS)^{a, c}			
12 maanden (95%-BI)	81,3% (68,7; 89,2)	93,2% (84,4; 97,1)	76,1% (5,9; 87,6)

Data-afkappunt was 20 september 2018 voor de patiënten uit de groepen 1 en 3, en 10 oktober 2018 voor de patiënten uit groep 2.

BI: betrouwbaarheidsinterval; ICR: Onafhankelijke Centrale Beoordeling; NB: niet bereikt; +: nog steeds aanwezig bij laatste beoordeling; Q2W: om de 2 weken; Q3W: om de 3 weken

^a In de groepen 1, 2 en 3 was de mediane follow-up-tijd respectievelijk 16,5, 9,3 en 8,1 maanden.

^b Omvat alleen patiënten met volledige genezing van eerdere bijwerkingen van de huid; bij patiënten met laCSCC in studie 1540 moest een biopsie uitgevoerd worden om CR te bevestigen.

^c Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen

Doeltreffendheid en PD-L1-status

Klinische activiteit werd waargenomen, ongeacht de tumorexpressiestatus voor PD-L1. De relatie tussen PD-L1-status en doeltreffendheid werd post hoc geanalyseerd bij patiënten met beschikbare weefselmonsters. In het algemeen waren in studies 1423 en 1540 PD-L1-IHC-resultaten beschikbaar voor 75 patiënten met gevorderde CSCC. Onder 22 patiënten met gevorderde CSCC met PD-L1 < 1%, bedroeg de ORR volgens ICR 40,9% (9/22). Onder 53 patiënten met gevorderde CSCC met PD-L1 ≥ 1% bedroeg de ORR 54,7% (29/53). Onder 21 mCSCC-patiënten bedroeg de ORR 60% (3/5) bij patiënten met PD-L1 < 1% en 56,3% (9/16) bij patiënten met PD-L1 ≥ 1%. Onder 54 patiënten met laCSCC bedroeg de ORR 35,3% (6/17) bij patiënten met PD-L1 < 1% en 54,1% (20/37) bij patiënten met PD-L1 ≥ 1%.

BCC

De werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab bij patiënten met laBCC of mBCC die ziekteprogressie vertoonden bij behandeling met HHI, intolerant waren voor eerdere HHI-therapie of die “niet beter dan” SD bereikten na 9 maanden HHI-therapie (behandelingspauzes niet meegerekend), werden geëvalueerd in studie 1620, een open-label, multicentrische, niet-gerandomiseerde studie. De studie excludeerde patiënten met auto-immuunaandoeningen die systemische immunosuppressiva vereisten binnen een periode van 5 jaar, met een voorgeschiedenis van solide orgaantransplantatie, eerdere behandeling met anti-PD-1/PD-L1-therapie of andere immuuntherapie met checkpointremmers, infectie met hiv, hepatitis B of hepatitis C, of een ECOG-performancescore (PS) ≥ 2.

Patiënten kregen cemiplimab 350 mg intraveneus (i.v.) om de 3 weken toegediend gedurende 5 cycli van 9 weken gevolgd door 4 behandelingscycli van 12 weken tot een behandeling van maximaal 93 weken. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad of de geplande behandeling was voltooid. Tijdens cycli 1 tot 5 werden tumorevaluaties om de 9 weken

uitgevoerd en vervolgens om de 12 weken gedurende cycli 6 tot 9. De belangrijkste werkzaamheidseindpunten waren bevestigde ORR en DOR door ICR. De secundaire werkzaamheidsuitkomsten omvatten ORR en DOR op basis van IA, PFS, OS, CR door ICR, en tijd tot respons. Bij patiënten met mBCC zonder extern zichtbare doellaesies werd ORR bepaald op basis van RECIST 1.1. Bij patiënten met extern zichtbare doellaesies (laBCC en mBCC) werd ORR bepaald op basis van een samengesteld eindpunt dat de evaluaties door ICR van de radiografische gegevens (RECIST 1.1) en digitale medische beeldvorming (WHO-criteria) combineerde.

In totaal werden 119 patiënten met gevorderd BCC geïncludeerd in de werkzaamheidsanalyse van studie 1620, waarvan 84 patiënten met laBCC en 35 patiënten met mBCC.

In de laBCC-groep bedroeg de mediane leeftijd 70,0 jaar (variërend van 42 tot 89): 31 (37%) patiënten waren < 65 jaar oud en 53 (63%) waren 65 jaar of ouder. In totaal waren er 56 (67%) mannelijke en 57 (68%) blanke deelnemers; de ECOG PS bedroeg 0 (61%) en 1 (39%); drieëntachtig procent (83%) van de patiënten had minstens 1 eerdere chirurgische ingreep voor kanker ondergaan en 35% van de patiënten had > 3 eerdere chirurgische ingrepen voor kanker ondergaan (mediaan: 3,0 chirurgische ingrepen, variërend van 1 tot 43); 50% van de patiënten had minstens 1 eerdere radiotherapie (RT) voor kanker ondergaan (mediaan: 1,0 RT, variërend van 1 tot 6).

In de mBCC-groep bedroeg de mediane leeftijd 65,0 jaar (variërend van 38 tot 90): 17 (49%) patiënten waren < 65 jaar oud en 18 (51%) waren 65 jaar of ouder. In totaal waren er 25 (71%) mannelijke en 28 (80%) blanke deelnemers; de ECOG PS bedroeg 0 (57%) en 1 (43%); tachtig procent (80%) van de patiënten had minstens 1 eerdere chirurgische ingreep voor kanker ondergaan en 37% van de patiënten had > 3 eerdere chirurgische ingrepen voor kanker ondergaan (mediaan: 3,0 chirurgische ingrepen, variërend van 1 tot 7); 63% van de patiënten had minstens 1 eerdere radiotherapie (RT) voor kanker ondergaan (mediaan: 1,0 RT, variërend van 1 tot 4).

Alle 119 patiënten waren eerder behandeld met een HHI en 11% (13/119) van de patiënten waren eerder behandeld met zowel vismodegib als sonidegib (als afzonderlijke behandelingslijnen). Van de 84 laBCC patiënten staakte 71% (60/84) van de patiënten de HHI-therapie wegens ziekteprogressie, 38% (32/84) van de patiënten staakte de HHI-therapie wegens intolerantie en 2% (2/84) staakte de behandeling uitsluitend wegens het uitblijven van een respons. Van de 35 mBCC patiënten staakte 77% (27/35) van de patiënten de HHI-therapie wegens ziekteprogressie, 31% (11/35) van de patiënten staakte de HHI-therapie wegens intolerantie en 9% (3/35) staakte de behandeling uitsluitend wegens het uitblijven van een respons. Voor een individuele patiënt konden de onderzoekers meer dan één reden voor de stopzetting van eerdere HHI-therapie selecteren.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor studie 1620

Werkzaamheidseindpunten	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg Q3W	cemiplimab 350 mg Q3W
	n=84	n=35
	ICR	IA
Beste totale respons (BOR)^{a, b, c}		
Percentage objectieve respons (ORR: CR + PR) (95%-BI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	10 (28,6%) (14,6; 46,3)
Percentage complete respons (CR) ^d (95 %-BI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (2,9%) (0,1; 14,9)
Percentage partiële respons (PR)	21 (25,0%)	9 (25,7%)
Progressieve ziektepercentage (PD)	9 (10,7%)	9 (25,7%)
Responsduur (DOR)	n=27 responders	n=10 responders

Werkzaamheidseindpunten	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg Q3W	cemiplimab 350 mg Q3W
	n=84	n=35
	ICR	IA
Mediaan ^c (maanden) (95 %-BI)	NB (15,5; NE)	NB (4,3; NE)
Variatie (waargenomen) (maanden)	1,9 – 25,8+	4,3 – 25,1+
Patiënten met een DOR ≥ 6 maanden, % ^e (95%-BI)	91,7% (70,6; 97,8)	90,0% (47,3; 98,5)
Tijd tot respons (TTR)	n=27 responders	n=10 responders
Mediaan (maanden) (variatie)	4,3 (2,1 – 21,4)	4,1 (2,1 – 8,2)

BI: betrouwbaarheidsinterval; +: duurt nog voort bij de laatste evaluatie; Q3W: om de 3 weken; ICR: Independent Central Review (onafhankelijke centrale beoordeling); IA: Investigator Assessed (beoordeeld door de onderzoeker); NB: niet behaald; NE: niet evalueerbaar

- Mediane opvolgingsduur: laBCC: 15,9 maanden, mBCC: 8,5 maanden
- Omvat 2 laBCC-patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden uitsluitend op basis van “niet beter dan stabiele ziekte (SD) na 9 maanden HHI-therapie”. De BOR-resultaten door ICR waren SD voor 1 patiënt en NE voor 1 patiënt.
- Omvat 3 mBCC patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden uitsluitend op basis van “niet beter dan SD na 9 maanden HHI-therapie”. De BOR-resultaten door IA waren PR voor 1 patiënt en PD voor 2 patiënten.
- Ter bevestiging van complete respons was bij patiënten met lokaal gevorderde BCC in studie 1620 een biopsie vereist.
- Op basis van Kaplan-Meier-schattingen

Werkzaamheid en PD-L1-status

Klinische activiteit werd waargenomen ongeacht de PD-L1-expressie op de tumor.

NSCLC

De werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab vs. platinum-doublet chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde NSCLC die geen kandidaat waren voor definitieve chemoradiotherapie, of met metastatische NSCLC met een tumorale PD-L1 expressie $\geq 50\%$ bepaald aan de hand van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay, werden bestudeerd in studie 1624, een gerandomiseerde, open-label, multicentrische studie.

In totaal waren 710 patiënten ingeschreven.

De studie excludeerde patiënten met aberraties in EGFR, ALK of ROS1 van het tumorgenoom, een ECOG-performancescore (PS) ≥ 2 , medische aandoeningen die systemische immunosuppressie vereisten, ongecontroleerde infectie met hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV) of humaan immunodeficiëntievirus (hiv), patiënten met een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte, die nooit hadden gerookt of met een auto-immuunaandoeningen die systemische behandeling vereiste gedurende de 2 jaar die aan de behandeling voorafgingen. Behandeling van hersenmetastasen was toegestaan en patiënten konden worden ingeschreven indien ze adequaat waren behandeld en minstens 2 weken voor randomisatie waren teruggekeerd naar baseline op neurologisch vlak. Radiologische bevestiging van stabiliteit of respons was niet noodzakelijk.

Randomisatie gebeurde gestratificeerd op basis van histologie (niet-squameus vs. squameus) en geografische regio (Europa, Azië of de rest van de wereld). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar cemiplimab 350 mg intraveneus (i.v.) om de 3 weken gedurende maximaal 108 weken of naar behandeling naar keuze van de onderzoeker met de volgende platinum-doublet chemotherapieregimes gedurende 4 tot 6 cycli: paclitaxel + cisplatine of carboplatine; gemcitabine + cisplatine of carboplatine; of pemetrexed + cisplatine of carboplatine gevolgd door een optionele

onderhoudsbehandeling met pemetrexed (dit regime was niet aanbevolen voor patiënten met squameus NSCLC).

De behandeling met cemiplimab werd voortgezet tot RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad of gedurende maximaal 108 weken. Patiënten die door de onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (IRC) beoordeelde RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie vertoonden tijdens de behandeling met cemiplimab, konden de behandeling met cemiplimab verderzetten in combinatie met 4 cycli van chemotherapie op basis van histologie tot verdere progressie was waargenomen. Patiënten die IRC-beoordeelde RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie vertoonden tijdens chemotherapie, konden de behandeling met cemiplimab voortzetten tot verdere progressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad of gedurende maximaal 108 weken. Van de 203 patiënten met IRC-beoordeelde RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie die waren gerandomiseerd om chemotherapie te ontvangen, schakelden 150 (73,9%) patiënten over naar behandeling met cemiplimab. De tumorstatus werd om de 9 weken geëvalueerd. De primaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door geblindeerde IRC aan de hand van RECIST 1.1. Een belangrijk secundair eindpunt was het objectieveresponspercentage (ORR).

De 710 patiënten vertoonden de volgende kenmerken bij baseline: mediane leeftijd 63 jaar (45% was 65 of ouder), 85% mannelijk, 86% blank, een ECOG-performancescore van 0 en 1 in respectievelijk 27% en 73% van de gevallen, en 12% met een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. Ziekte werd gekenmerkt als lokaal gevorderd (16%), metastatisch (84%), squameus (44%) en niet-squameus (56%).

De studie toonde een statistisch significante verbetering aan van OS voor patiënten gerandomiseerd naar cemiplimab vs. chemotherapie.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 5, figuur 1 en figuur 2.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van studie 1624 van niet-kleincellige longkanker

Werkzaamheidseindpunten ^a	Cemiplimab 350 mg om de 3 weken n=356	Chemotherapie n=354
Totale overleving (OS)		
Aantal overlijdens (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Hazard ratio (95%-BI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-waarde ^c	0,0022	
OS-percentage na 12 maanden (95%-BI) ^b	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Progressievrije overleving (PFS)		
Aantal voorvallen (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Hazard ratio (95%-BI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS percentage na 12 maanden (95%-BI) ^b	38% (32,44)	7% (4,11)
Percentage objectieve respons (%)^e		
ORR (95%-BI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Percentage complete respons (CR)	3,1	0,8
Percentage partiële respons (PR)	33,4	19,8
Responsduur	n=130 responders	n=73 responders
Mediaan (maanden) ^b	21,0	6,0
Variatie (maanden)	(1,9 +; 23,3+)	6,0 (1,3+; 16,5+)
Patiënten met waargenomen DOR ≥ 6 maanden, %	69%	41%

+: Aanhoudende respons

a. Mediane opvolgingsduur: cemiplimab: 13,1 maanden; chemotherapie: 13,1 maanden

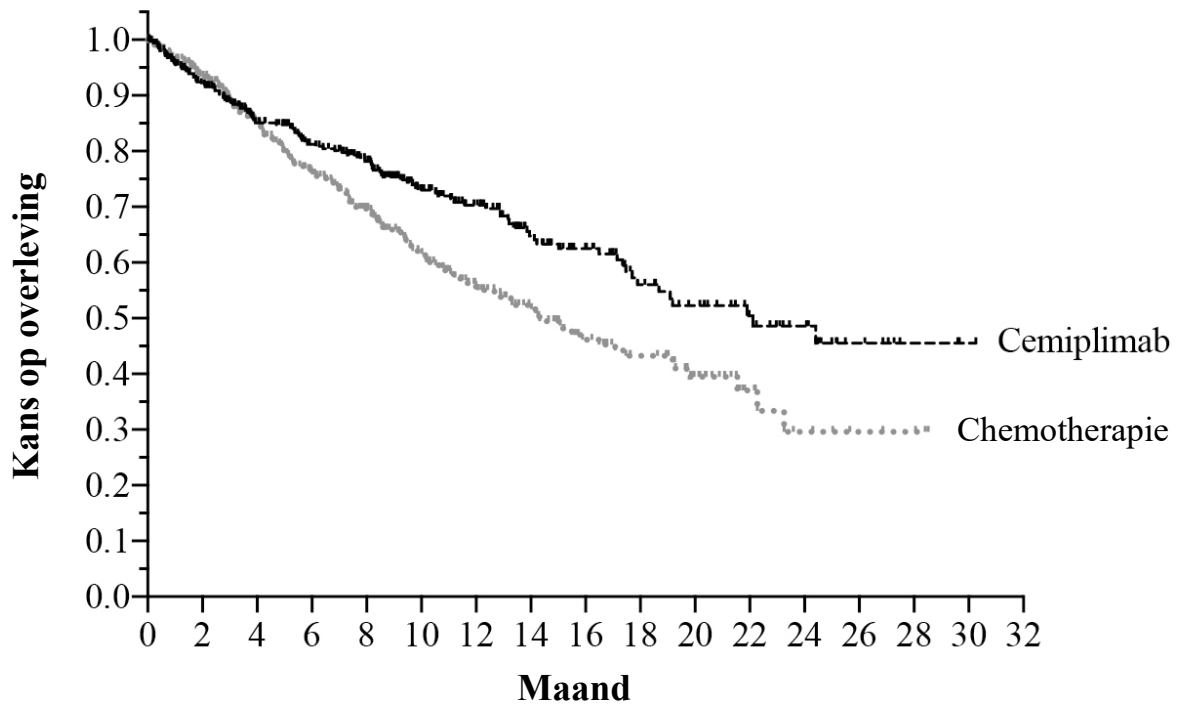
b. Op basis van Kaplan-Meier-schattingen

c. Op basis van gestratificeerd proportioneel risicomodel

d. Op basis van een tweezijdige p-waarde

e. Op basis van Clopper-Pearson (exact) betrouwbaarheidsinterval

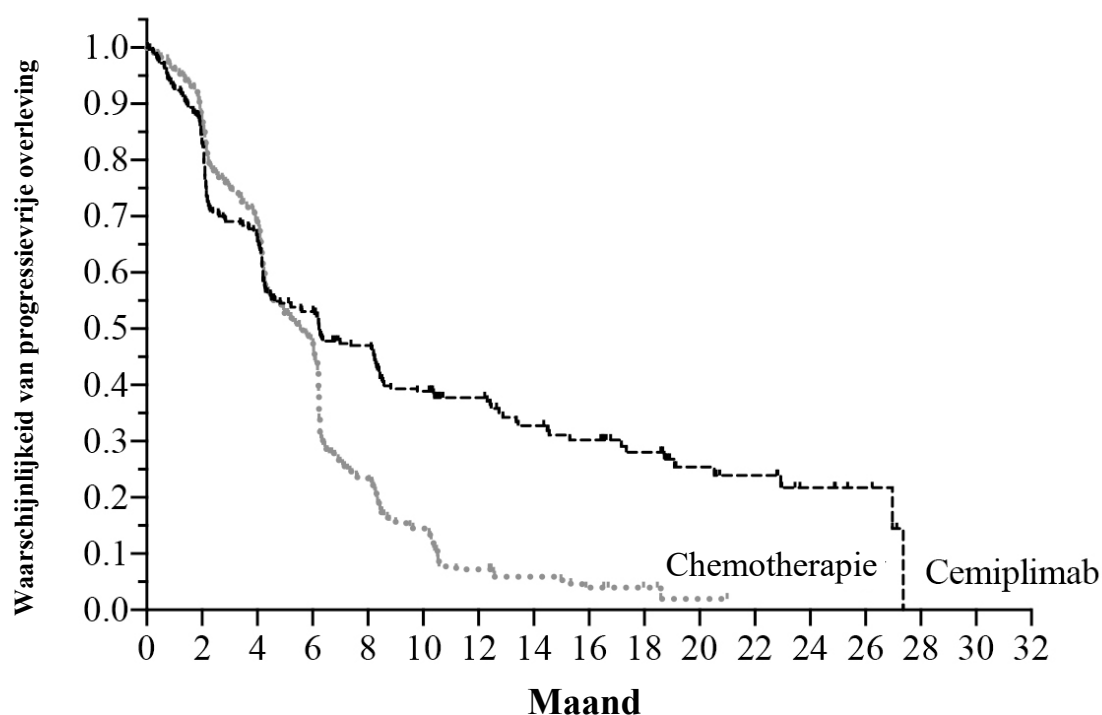
Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor OS



Aantal deelnemers met een risico

Cemiplimab	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
Chemotherapie	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor PFS



Aantal deelnemers met een risico

Cemiplimab	356	278	202	149	115	77	61	42	34	26	17	13	7	4	0	0	0
Chemotherapie	354	280	204	135	58	30	13	9	6	3	1	0	0	0	0	0	0

Ouderen

Van de 816 patiënten die met cemiplimab behandeld zijn in klinische studies, was 45,8% (374/816) jonger dan 65 jaar, 31,9% (260/816) was 65 tot 75 jaar, en 22,3% (182/816) was 75 jaar of ouder.

Er werden geen algemene verschillen waargenomen in werkzaamheid tussen oudere patiënten en jongere patiënten. Er was een trend naar een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen en stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen bij patiënten van 65 jaar en ouder in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cemiplimab in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor behandeling van alle aandoeningen die vallen onder de categorie maligne neoplasmen, behalve hematopoëtisch en lymfoïde weefsel (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke goedkeuring

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Concentratiegegevens van 1.062 patiënten met verschillende solide tumoren die cemiplimab gekregen hebben, zijn samengebracht in een populatie-PK-analyse.

Bij 350 mg Q3W varieerden de mediane cemiplimabconcentraties bij 'steady state' tussen een C_{trough} van 61 mg/l en een concentratie aan het einde van de infusie (C_{max}) van 171 mg/l. 'Steady state'-blootstelling wordt bereikt na ongeveer 4 maanden behandeling.

Bij patiënten met CSCC is de cemiplimab-blootstelling bij 'steady state' vergelijkbaar bij doses van 350 mg Q3W (N=53) en 3 mg/kg Q2W (N=135).

Absorptie

Cemiplimab wordt intraveneus toegediend en is dus volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Cemiplimab wordt voornamelijk in het vasculaire systeem gedistribueerd met een verdelingsvolume bij steady state (V_{ss}) van 5,3 liter. Mediane T_{max} treedt op aan het einde van de 30 minuten durende infusie.

Biotransformatie

Er zijn geen specifieke metabolismestudies verricht omdat cemiplimab een eiwit is. De verwachting is dat cemiplimab afbreekt in kleine peptiden en individuele aminozuren.

Eliminatie

De klaring van cemiplimab is lineair bij doses variërend van 1 mg/kg tot 10 mg/kg om de twee weken. De klaring van cemiplimab na de eerste dosis is ongeveer 0,29 l/dag. De totale klaring blijkt in de tijd af te nemen met ongeveer 29%, en resulteert in een 'steady state'-klaring (CL_{ss}) van 0,20 l/dag; de daling in CL wordt niet als klinisch relevant beschouwd. De halfwaardetijd binnen het doseringsinterval bij steady state is 20,3 dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij de doseringsschema's van 1 mg/kg tot 10 mg/kg om de twee weken vertoonde cemiplimab lineaire en dosisproportionele farmacokinetiek, wat verzadiging van de systemische doelgedieerde route suggereert.

Speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse suggereert dat de volgende factoren geen klinisch significant effect hebben op de blootstelling aan cemiplimab: leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, ras, type kanker, albumineconcentratie, nierfunctiestoornis en lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de blootstelling aan cemiplimab is geëvalueerd in een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met lichte (CL_{cr} 60 tot 89 ml/min; n = 396), matige (CL_{cr} 30 tot 59 ml/min; n = 166) of ernstige (CL_{cr} 15 tot 29 ml/min; n = 7) nierfunctiestoornis. Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen in blootstelling aan cemiplimab gevonden tussen patiënten met nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie. Cemiplimab is niet onderzocht bij patiënten met $CL_{\text{cr}} < 21$ ml/min (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Het effect van leverfunctiestoornis op blootstelling aan cemiplimab is geëvalueerd in een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (n = 22) (totaalbilirubine [TB] meer dan 1,0 tot 1,5 keer de bovengrens van normaal [ULN] in combinatie met elke aspartaataminotransferase- [ASAT-] waarde) en bij patiënten met matige leverfunctiestoornis (n = 3) (totaalbilirubine [TB] > 1,5 keer tot 3 keer de bovengrens van normaal [ULN] in combinatie met elke ASAT-waarde) zijn geen klinisch belangrijke verschillen in blootstelling aan cemiplimab gevonden ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie. Cemiplimab is niet onderzocht bij

patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om doseringsaanbevelingen te doen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen studies verricht om de potentie van cemiplimab ten aanzien van carcinogeniciteit of genotoxiciteit te testen.

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren gedaan met cemiplimab. Zoals gemeld in literatuur, speelt de PD-1/PD-L1-sigtaalroute een rol in het voortzetten van de zwangerschap door het behoud van immunologische tolerantie en uit dierstudies is gebleken dat blokkade van de PD-1-receptor leidt tot een vervroegde afbreking van de zwangerschap. De toename van spontane abortus en/of resorptie in dieren met beperkte PD-L1-expressie (uitgeschakelde of anti-PD-1/PD-L1-monoklonale antilichamen) is waargenomen in zowel muizen als apen. Deze diersoorten hebben een met mensen vergelijkbare maternale-foetale interactie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
Sucrose
L-proline
Polysorbaat 80
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar.

Na opening

Zodra het geopend is, moet het geneesmiddel onmiddellijk verdund en geïnfuseerd worden (zie rubriek 6.6 voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voor toediening).

Na klaarmaken van het infuus

Eenmaal klaargemaakt, moet de verdunde oplossing onmiddellijk toegediend worden. Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk toegediend wordt, kan de oplossing tijdelijk bewaard worden, ofwel:

- bij kamertemperatuur tot 25°C gedurende maximaal 8 uur vanaf het tijdstip van klaarmaken van het infuus tot het einde van de infusie.
- of
- gekoeld bij 2°C tot 8°C gedurende maximaal 24 uur vanaf het tijdstip van klaarmaken van het infuus tot het einde van de infusie. Niet invriezen. Laat de verdunde oplossing op kamertemperatuur komen alvorens toe te dienen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende flacon

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LIBTAYO wordt geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon type 1 van 10 ml, met een grijze chlorobutylstop met FluroTec-coating en afsluitdop met een flip-offdeksel.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Klaarmaken en toedienen

- Controleer het geneesmiddel visueel op deeltjes en verkleuring voordat u het toedient. LIBTAYO is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing die een minieme hoeveelheid doorzichtige tot witte deeltjes kan bevatten.
- Gooi de flacon weg als de oplossing troebel is, verkleurd, of vreemde deeltjes bevat behalve een paar doorzichtige tot witte deeltjes.
- De injectieflacon niet schudden.
- Trek 7 ml (350 mg) op uit de injectieflacon met LIBTAYO en breng over in een intraveneuze-infusiezak met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of glucose-oplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren. De oplossing niet schudden. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 1 mg/ml en 20 mg/ml zijn.
- LIBTAYO wordt toegediend via een intraveneus infuus gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn met een steriele, pyrogeenvrije, laag eiwitbindende, inline- of add-on filter (poriegrootte 0,2 micrometer tot 5 micrometer).
- Andere geneesmiddelen mogen niet tegelijkertijd toegediend worden via dezelfde infuuslijn.

LIBTAYO is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D0D02 HH27
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1376/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2019.

Datum van laatste verlenging: 10 mei 2021.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Verenigde Staten

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van LIBTAYO moet de houder van de handelsvergunning in elke lidstaat een akkoord hebben met de nationale bevoegde autoriteit betreffende de inhoud en vorm van het educatieprogramma, met inbegrip van de communicatiekanalen, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar LIBTAYO op de markt is, alle zorgverleners en patiënten/verzorgers waarvan verwacht wordt dat ze LIBTAYO gaan voorschrijven/gebruiken, toegang hebben tot of voorzien worden van het volgende educatieve pakket:

- **Een patiëntengids**
- **Een patiëntenwaarschuwingskaart**
- **De patiëntengids** zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:
 - Beschrijving van de belangrijkste signalen of symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen (pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathieën, immuungerelateerde huidreacties, nefritis en andere immuungerelateerde bijwerkingen) en infusiegerelateerde bijwerkingen; alsook dat het belangrijk is om de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte te stellen indien symptomen zich voordoen.
 - Het is belangrijk om niet zelf symptomen te proberen te behandelen zonder eerst de behandelend arts te raadplegen.
 - Het is belangrijk dat de patiënt altijd de patiëntenwaarschuwingskaart bij zich draagt en deze toont bij alle medische bezoeken aan zorgverleners buiten de eigen voorschrijver (bijvoorbeeld eerstehulpzorgverleners)
 - Een herinnering dat alle bekende of vermoede bijwerkingen ook gemeld kunnen worden bij de lokale geneesmiddelenautoriteit.
- **De patiëntenwaarschuwingskaart** zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:
 - Een waarschuwing voor zorgverleners die op elk moment de patiënt behandelen, inclusief noodgevallen, dat de patiënt behandeld wordt met LIBTAYO.
 - Beschrijving van de belangrijkste symptomen of signalen van immuungerelateerde bijwerkingen (pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathieën, immuungerelateerde bijwerkingen van de huid, nefritis en andere immuungerelateerde bijwerkingen) en infusiegerelateerde bijwerkingen; alsook dat het belangrijk is om de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte te stellen indien symptomen zich voordoen.
 - De contactgegevens van de desbetreffende LIBTAYO voorschrijver.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de klinische werkzaamheid en de veiligheid van cemiplimab bij mBCC verder te kenmerken, moet de vergunninghouder de primaire analyse voor mBCC en het definitieve studieverslag van klinische studie 1620 indienen, waarin het objectieveresponspercentage en de responsduur van cemiplimab worden geëvalueerd bij patiënten met mBCC bij wie ziekteprogressie optrad tijdens de behandeling met een <i>hedgehog</i>-signaalrouteremmer of bij wie eerdere therapie met een <i>hedgehog</i>-signaalrouteremmer niet werd verdragen.</p> <p>Indiening van het definitieve klinische studieverslag</p>	30 juni 2024

E SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Om de effectiviteit en veiligheid van cemiplimab te bevestigen voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie, dient de vergunninghouder tussentijdse data aan te leveren van een studie met een enkele arm in dezelfde populatie [studie 1540 groep 6]. De vergunninghouder dient biomarkers te onderzoeken om te bevestigen dat PD-L1-expressie niet voorspellend is voor effectiviteit. De studie dient uitgevoerd te worden volgens een akkoord bevonden protocol.</p>	31 maart 2023
Beschrijving	Uiterste datum
<p>Om de effectiviteit en veiligheid van cemiplimab te bevestigen voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie, dient de vergunninghouder het finale studierapport in te dienen voor de groepen 1-3 in de fase 2-hoofdstudie 1540</p>	31 oktober 2022

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIBTAYO 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie
cemiplimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat 50 mg cemiplimab.
Elke injectieflacon bevat 350 mg cemiplimab in 7 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, L-proline, polysorbaat 80, sucrose en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
350 mg/7 ml

1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1376/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

LIBTAYO 350 mg steriel concentraat
cemiplimab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

350 mg/7 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

LIBTAYO 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie

cemiplimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk de Patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij u te dragen tijdens de behandeling.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is LIBTAYO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is LIBTAYO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

LIBTAYO is een antikankermiddel dat het actieve bestanddeel cemiplimab, een monoklonaal antilichaam, bevat.

LIBTAYO wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van:

- een soort huidkanker die gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom (CPCC) wordt genoemd.
- een soort huidkanker die gevorderd basaalcelcarcinoom (BCC) wordt genoemd, als u al bent behandeld met een *hedgehog*-signaalrouteremmer en deze behandeling niet goed werkte of niet goed verdragen werd.
- een soort longkanker die gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt genoemd.

LIBTAYO helpt uw immuunsysteem de kanker te bestrijden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent, of wanneer u dit niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts voordat LIBTAYO aan u wordt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt, als:

- u een auto-immuunziekte heeft (een aandoening waarbij het lichaam de eigen cellen aanvalt)

- u een orgaantransplantatie heeft ondergaan, of als u een beenmergtransplantaat heeft ontvangen of van plan bent dit te ontvangen met beenmerg van iemand anders (allogeen beenmergtransplantaat)
- u een probleem heeft met uw longen of ademhaling
- u een probleem heeft met uw lever
- u een probleem heeft met uw nieren
- u diabetes (suikerziekte) heeft
- u lijdt aan andere medische aandoeningen.

Is een van de bovenstaande situaties op u van toepassing of weet u het niet zeker, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat LIBTAYO aan u wordt toegediend.

Let op bijwerkingen

LIBTAYO kan ernstige bijwerkingen veroorzaken die u onmiddellijk aan uw arts moet melden. Deze kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden, zelfs nadat uw behandeling is gestopt. U kunt meer dan één bijwerking hebben op hetzelfde moment.

Deze ernstige bijwerkingen zijn onder andere:

- huidaandoeningen
- longaandoeningen (ontsteking van de long – pneumonitis)
- darmaandoeningen (ontsteking van de dikke darm – colitis)
- leveraandoeningen (ontsteking van de lever – hepatitis)
- aandoeningen van uw hormoonproducerende klieren, met name de schildklier, hypofyse, bijniere en de alvleesklier
- diabetes type 1
- nieraandoeningen (ontsteking van de nieren – nefritis, nierfalen)
- aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (zoals hersenvliesontsteking – meningitis)
- reacties die veroorzaakt worden door het infuus
- aandoeningen in andere delen van het lichaam (zie ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- spierproblemen (ontsteking van de spieren genaamd myositis)

Let op deze bijwerkingen terwijl u LIBTAYO ontvangt. Lees het gedeelte ‘Mogelijke bijwerkingen’ in rubriek 4. Heeft u een van deze bijwerkingen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk geeft uw arts u andere geneesmiddelen om ernstigere reacties tegen te gaan en uw verschijnselen te verminderen. Ook is het mogelijk dat de arts uw volgende dosis LIBTAYO uitstelt of uw behandeling stopzet.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

LIBTAYO mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast LIBTAYO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het met name aan uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of ooit heeft gebruikt:

- een middel tegen kanker genaamd idelalisib
- geneesmiddelen die uw immuunsysteem verzwakken – voorbeelden hiervan zijn corticosteroiden, zoals prednison. Deze geneesmiddelen kunnen de werking van LIBTAYO verstoren. Echter, tijdens uw behandeling met LIBTAYO kan uw arts u corticosteroiden geven om eventuele bijwerkingen die u van kunt ondervinden, te verminderen LIBTAYO.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend.

- LIBTAYO kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt terwijl u wordt behandeld met LIBTAYO.
- Als u zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt:
 - terwijl u wordt behandeld met LIBTAYO en
 - gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.
- Bespreek met uw arts welke anticonceptiemiddelen u gedurende die tijd moet gebruiken.

Borstvoeding

- Geeft u borstvoeding of bent u van plan borstvoeding te geven? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend.
- Geef geen borstvoeding terwijl u wordt behandeld met LIBTAYO en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.
- Het is niet bekend of LIBTAYO in uw moedermelk terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

LIBTAYO heeft geen of nauwelijks invloed op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken. Voelt u zich moe, bestuur dan geen voertuig en gebruik geen machines tot u zich beter voelt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

- LIBTAYO wordt aan u toegediend in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een arts die ervaring heeft met behandeling van kanker.
- LIBTAYO wordt als vloeistof via een ader toegediend door middel van een infuus (intraveneuze infusie).
- Het toedienen van het infuus duurt ongeveer 30 minuten.
- U krijgt LIBTAYO normaal gesproken om de 3 weken.

Hoeveel krijgt u toegediend?

De aanbevolen dosering LIBTAYO is 350 mg.

Uw arts beslist hoeveel LIBTAYO u zult krijgen en hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Tijdens de behandeling zal uw arts uw bloed testen op bepaalde bijwerkingen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts om een nieuwe afspraak te maken. Het is erg belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel mist.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met LIBTAYO tenzij u dit eerst met uw arts heeft besproken. Stoppen met de behandeling kan er namelijk toe leiden dat de werking van het geneesmiddel stopt.

Patiëntenwaarschuingskaart

De informatie in deze bijsluiter kunt u vinden in de Patiëntenwaarschuingskaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk deze Patiëntenwaarschuingskaart altijd bij u te dragen en deze aan uw partner of mantelzorgers te laten zien.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal deze met u bespreken en zal de risico's en voordelen van uw behandeling aan u uitleggen.

LIBTAYO werkt op uw immuunsysteem en kan ontstekingen veroorzaken in delen van uw lichaam (zie de problemen die staan genoemd onder 'Let op bijwerkingen' in rubriek 2). Een ontsteking kan ernstige schade veroorzaken aan uw lichaam en zal mogelijk behandeld moeten worden of vereisen dat u stopt met de behandeling met LIBTAYO. Sommige ontstekingsaandoeningen kunnen levensbedreigend zijn.

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende verschijnselen of symptomen heeft, of als deze erger worden:

- **Huidproblemen** zoals huiduitslag of jeuk, blaarvorming van de huid of zweren in de mond of aan andere slijmvliezen.
- **Longproblemen (pneumonitis)** zoals een nieuwe of erger wordende hoest, kortademigheid of pijn op de borst.
- **Darmproblemen (colitis)** zoals vaak diarree hebben waar vaak bloed of slijm bij zit, vaker ontlasting dan normaal, zwarte of teerachtige ontlasting en ernstige pijn of gevoeligheid in de (onder)buik.
- **Leverproblemen (hepatitis)** zoals het geel worden van uw huid of oogwit, ernstige misselijkheid of braken, pijn aan de rechterkant van uw (onder)buik, een slaperig gevoel, donkere urine (de kleur van thee), sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken en minder eetlust dan normaal.
- **Problemen met uw hormoonproducerende klieren** zoals hoofdpijn die niet overgaat of ongewone hoofdpijn, snelle hartslag, meer zweten, het meer koud of warm hebben dan normaal, zeer moe zijn, duizeligheid of flauwvallen, gewichtstoename of gewichtsverlies, meer honger of dorst hebben dan normaal, haarverlies, verstopping, verlaging van de stem, zeer lage bloeddruk, vaker plassen dan normaal, misselijkheid of braken, pijn in de (onder)buik, stemmingswisselingen of gedragsverandering (zoals minder zin in seks, prikkelbaarheid of vergeetachtigheid).
- **Verschijnselen van diabetes (suikerziekte) type 1** zoals meer honger of dorst dan normaal, vaker moeten plassen dan normaal, gewichtsverlies en zich moe voelen.
- **Nierproblemen (nefritis en nierfalen)** zoals minder vaak plassen dan normaal, bloed plassen, gezwollen enkels en minder eetlust dan normaal.
- **Infusiegerelateerde reacties (soms ernstig of levensbedreigend)** zoals koude rillingen, bibberen of koorts, jeuk of huiduitslag, een gloeiend of gezwollen gezicht, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of een gevoel van flauwvallen en rug- of nekpijn, misselijkheid, braken of buikpijn.
- **Problemen in andere delen van het lichaam** zoals:
 - **Zenuwstelselaandoeningen** zoals hoofdpijn of stijve nek, koorts, een moe of zwak gevoel, rillingen, braken, verwarring, geheugenproblemen of een slaperig gevoel, stuiptrekkingen (toevallen), dingen zien of horen die er niet zijn (hallucinaties), ernstige spierzwakte, tintelingen, doof gevoel, zwakte of branderige pijn in de armen of benen, verlamming in de ledematen

- **Spier- en gewrichtsproblemen** zoals pijn in de gewrichten of gewrichtszwelling, spierpijn, zwakte of stijfheid
- **Oogproblemen** zoals veranderingen in gezichtsvermogen, oogpijn of roodheid, overgevoeligheid voor licht
- **Problemen van hart en bloedsomloop** zoals veranderingen in de hartslag, een snelle hartslag, het schijnbaar overslaan van de hartslag of een bonzend gevoel, pijn op de borst, kortademigheid
- **Overig:** droogheid van veel delen van het lichaam, van de mond tot de ogen, neus, keel en de bovenste huidlagen, blauwe plekken op de huid of bloedingen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld met cemiplimab:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- spier- of botpijn
- zich moe voelen
- huiduitslag
- diarree (dunne ontlasting)
- jeuk
- daling van het aantal rode bloedcellen
- verlies van eetlust
- hoest
- misselijkheid
- verstopping
- bovenste-luchtweginfectie.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- kortademigheid
- buikpijn (abdominale pijn)
- hoofdpijn
- problemen met de schildklier (overactieve schildklier en onderactieve schildklier)
- braken
- hoge bloeddruk
- urineweginfectie
- toename van de leverenzymen in het bloed
- hoest, ontsteking van de longen
- infuusreactie
- leverontsteking
- darmontsteking (diarree, meer stoelgang dan gewoonlijk, zwarte of teerachtige ontlasting, hevige buikpijn (abdominale pijn) of -gevoeligheid)
- afwijkende nierfunctietest
- ontsteking van de mond
- zenuwontsteking met tintelingen, gevoelloosheid, zwakte of branderige pijn in de armen of benen
- nierontsteking
- pijn in de gewrichten, gewrichtszwelling, ontsteking van meerdere gewrichten tegelijk (polyartritis), ophoping van vocht in gewrichten (gewrichtseffusie).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de hartspier, wat zich kan uiten als kortademigheid, onregelmatige hartslag, zich moe voelen of pijn op de borst

- schildklierontsteking
- kleinere afgifte van de hormonen die worden geproduceerd door de bijnieren
- spierzwakte
- ontsteking van de hypofyse, die zich aan de onderkant van de hersenen bevindt
- ontsteking van het hartzakje
- droogheid van veel delen van het lichaam, van de mond tot de ogen, neus, keel en de bovenste huidlagen
- ontsteking van de hersen- en ruggenmergvliezen, die kan worden veroorzaakt door een infectie
- diabetes type 1, waarbij sprake kan zijn van een toegenomen gevoel van honger of dorst, vaker moeten plassen dan normaal, gewichtsverlies en zich moe voelen
- oogpijn, irritatie, jeuk of roodheid, onprettige gevoeligheid voor licht
- spierpijn, -zwakte of -stijfheid (polymyalgia rheumatica)
- spierontsteking die kan gepaard gaan met spierpijn of spierzwakte (myositis)
- blauwe plekken op de huid of bloedingen
- een tijdelijke ontsteking van de zenuwen die pijn, zwakte en verlamming in de ledematen veroorzaakt
- een aandoening waarbij de spieren zwak en gauw moe worden, spierpijn.

Andere bijwerkingen die kunnen voorkomen zijn (frequentie niet bekend):

- afstoting van orgaantransplantaat.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de flacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

Vanaf het moment van bereiding door verdunning in een infuuszak, kan LIBTAYO vóór gebruik niet langer dan 8 uur worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C, en niet langer dan 24 uur in een koelkast (2 °C tot 8 °C). Bij gekoelde bewaring de flacons en/of infuuszakken eerst op kamertemperatuur laten komen alvorens deze te gebruiken.

Restant van de oplossing voor infusie niet bewaren voor hergebruik. Ongebruikte delen van de oplossing voor infusie mogen niet worden hergebruikt, maar dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cemiplimab:
 - 1 ml concentraat bevat 50 mg cemiplimab.
 - Elke flacon bevat 350 mg cemiplimab (in 7 ml concentraat).

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, L-proline, sucrose, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet LIBTAYO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

LIBTAYO concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) wordt geleverd als een bijna doorschijnende tot heldere, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing die sporen kan bevatten van transparante tot witte deeltjes.

Elke kartonnen doos bevat 1 glazen flacon met 7 ml concentraat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place,
Dublin 2, D02 HH27
Ierland

Fabrikant

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 (0)20 2454000

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ierland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzing

Bereiding

- Voer een visuele inspectie uit van het geneesmiddel op deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening. LIBTAYO is een bijna doorschijnende tot heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die sporen kan bevatten van transparante tot witte deeltjes.
- De flacon niet gebruiken als de oplossing troebel of verkleurd is, of als deze vreemde deeltjes bevat, anders dan sporen van transparante tot witte deeltjes.
- De flacon niet schudden.
- Zuig 7 ml (350 mg) uit de flacon met LIBTAYO en breng deze over in een infuuszak met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of glucose-oplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie. De zak voorzichtig omkeren om de verdunde oplossing te mengen. De oplossing niet schudden. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing dient tussen 1 mg/ml en 20 mg/ml te zijn.
- LIBTAYO is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bewaren van verdunde oplossing

LIBTAYO bevat geen conserveringsmiddel.

Na bereiding de verdunde oplossing onmiddellijk toedienen. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt toegediend, kan deze tijdelijk worden bewaard:

- bij kamertemperatuur tot maximaal 25°C, niet langer dan 8 uur vanaf het moment van bereiding van het infuus tot het einde van de infusie.
- of
- in de koelkast bij 2°C tot 8°C, niet langer dan 24 uur vanaf het moment van bereiding van het infuus tot het einde van de infusie. Voorafgaand aan toediening de verdunde oplossing op kamertemperatuur laten komen.

Niet in de vriezer bewaren.

Wijze van toediening

- LIBTAYO is bestemd voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn met een steriel, pyrogeenvrij, laag eiwitbindend, inline- of add-onfilter (poriegrootte van 0,2 micron tot 5 micron).
- Geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toedienen via dezelfde infuuslijn.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN EN EEN BESCHERMINGSTERMIJN
VAN ÉÉN JAAR VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom (laBCC of mBCC) die ziekteprogressie vertonen of intolerant zijn voor een *hedgehog*-signaalrouteremmer (HHI), een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.