

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIBTAYO 350 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 50 mg tsemlimabi.

Üks viaal sisaldab 350 mg tsemlimabi 7 ml-s.

Tsemlimab on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakususpensiooni kultuuris.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 7 ml viaal sisaldab 105 mg proliini ja 14 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 6,0 ja osmolaalsus vahemikus 300 mmol/kg kuni 360 mmol/kg. Lahus ühekordselt kasutatavas viaalis võib vähesel määral sisaldada poolläbipaistvaid või valgeid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naha lamerakk-kartsinoom

LIBTAYO on näidustatud monoteraapiana metastaatilise või lokaalselt levinud naha lamerakk-kartsinoomi (*metastatic advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, mCSCC, või *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, laCSCC) raviks täiskasvanud patsientidel, kellele kuratiivne kirurgiline või kuratiivne kiiritusravi ei sobi.

LIBTAYO on näidustatud monoteraapiana naha lamerakk-kartsinoomi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on suur haiguse kordumise risk pärast operatsiooni ja kiiritusravi (valikukriteeriumeid vt lõik 5.1).

Basaalrakk-kartsinoom

LIBTAYO on näidustatud monoteraapiana lokaalselt levinud või metastaatilise naha basaalrakk-kartsinoomi (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, või *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal Hedgehog'i signaalraja inhibiitoriga või kes ei talu seda.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

LIBTAYO on näidustatud monoteraapiana mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ($\geq 50\%$ vähirakkudes), kellel puuduvad EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonid ja kellel on:

- lokaalselt levinud NSCLC ning kes ei sobi lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks, või
- metastaatiline NSCLC.

LIBTAYO kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga on näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ($\geq 1\%$ vähirakkudes), kellel puuduvad EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonid ja kellel on:

- lokaalselt levinud NSCLC ning kes ei sobi lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks, või
- metastaatiline NSCLC.

Emakakaelavähk

LIBTAYO on näidustatud monoterapiana retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud plaatinapõhise keemiaravi ajal või järel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst.

PD-L1 määramine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel

NSCLC-ga patsientide ravivajadust tuleb hinnata valideeritud testiga kinnitatud PD-L1 ekspressiooni alusel kasvajas (vt lõik 5.1).

Annustamine

Soovitatav annus

Lokaalselt levinud või metastaatiline naha lamerakk-kartsinoom, mitteväikerakk-kopsuvähk, basaalarakk-kartsinoom ja korduv või metastaatiline emakakaelavähk

Soovitatav annus on 350 mg tsemlipimabi manustatuna iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul.

Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Kõrge riskiga naha lamerakk-kartsinoomi adjuvantravi

Soovitatav tsemlipimabi annus manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul on:

- 350 mg iga 3 nädala järel 12 nädala jooksul ja seejärel 700 mg iga 6 nädala järel, või
- 350 mg iga 3 nädala järel.

Ravi võib jätkata kuni haiguse kordumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kokku kuni 48-nädalase ravini.

Annuse muutmine

Annuse vähendamine ei ole soovitatav. Vajalikuks võib osutada manustamise edasilükkamine või ravi katkestamine individuaalse ohutuse ja taluvuse alusel. Ravi kohandamise soovitusel kõrvaltoimete haldamiseks on tabelis 1.

Üksikasjalikud juhised immuunvahendatud kõrvaltoimete ohjamiseks on kirjeldatud tabelis 1 (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 1. Soovitatavad ravi muudatused

Kõrvaltoime ^a	Raskusaste ^b	Annuse muutmine	Täiendav sekkumine
Immuunvahendatud kõrvaltoimed			
Pneumoniit	2. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine

		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui pneumoniit paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit	
	3. või 4. aste või korduv 2. aste	Lõpetada ravi jäädavalt	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 2...4 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
Koliit	2. või 3. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui koliit või diarröa paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit	
	4. aste või korduv 3. aste	Lõpetada ravi jäädavalt	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
Hepatiit	2. aste koos ASAT või ALAT > 3 ja $\leq 5 \times$ ULN või üldbilirubiin $> 1,5$ ja $\leq 3 \times$ ULN	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui hepatiit paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit; või ASAT või ALAT lähteväärtused taastuvad pärast kortikosteroidide annuse vähendamist	
	≥ 3 . aste koos ASAT või ALAT $> 5 \times$ ULN või üldbilirubiin $> 3 \times$ ULN	Lõpetada ravi jäädavalt	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
Hüpotüreoos	3. või 4. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Alustada kilpnäärmehormooni asendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui hüpotüreoos taandub vahemikku 0 kuni 1. aste või on muul moel kliiniliselt stabiilne	
Hüpertüreoos	3. või 4. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Alustada sümptomaatilist ravi
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui hüpertüreoos taandub vahemikku 0 kuni 1. aste või on muul moel kliiniliselt stabiilne	
Türeoidiit	3. kuni 4. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Alustada sümptomaatilist ravi
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui türeoidiit taandub vahemikku 0 kuni 1. aste või on muul moel kliiniliselt stabiilne	
Hüpfüsiit	2. kuni 4. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele

		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui hüpfüsiit paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit või on muul moel kliiniliselt stabiilne	
Neerupealiste puudulikkus	2. kuni 4. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui neerupealiste puudulikkus paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit või on muul moel kliiniliselt stabiilne	
1. tüüpi diabeet	3. või 4. aste (hüperglükeemia)	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Alustada ravi vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega vastavalt kliinilisele näidustusele
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui diabeet taandub vahemikku 0 kuni 1. aste või on muul moel kliiniliselt stabiilne	
Naha kõrvaltoimed	2. aste, mis kestab kauem kui 1 nädal, 3. aste või Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) kahtlus	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
	4. aste või kinnitatud SJS või TEN	Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui nahareaktsioon paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit	
		Lõpetada ravi jäädavalt	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
Immuunvahendatud nahareaktsioon või teised immuunvahendatud kõrvaltoimed patsientidel, keda on eelnevalt ravitud idelalisiibiga	2. aste	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Alustada kohe ravi, k.a prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui nahareaktsioon või teine immuunvahendatud kõrvaltoime paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit	
	3. või 4. aste (v.a endokrinopaatiaid) või korduv 2. aste	Lõpetada ravi jäädavalt	Alustada kohe ravi, k.a prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
Nefriit koos neerufunktsiooni häirega	2. astme kreatiniinisalduse suurenemine	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine

		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui nefriit paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit	
	3. või 4. astme kreatiniinisalduse suurenemine	Lõpetada ravi jäädavalt	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed (muu hulgas paraneoplastiline entsefalomüeliit, meningiit, müosiit, soliidorgani siiriku äratõuge, siirik-peremehe-vastu haigus, Guillaini-Barré sündroom, kesknärvisüsteemi põletik, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia, entsefaliit, <i>myasthenia gravis</i> , perifeerne neuropaatia, müokardiit, perikardiit, immuuntrombotsütopeenia, vaskuliit, artralgia, artriit, lihasnõrkus, müalgia, reumaatiline polümüalgia, Sjögreni sündroom, sügelus, keratiit, immuunvahendatud gastriit, stomatiit ja hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos)	2. või 3. aste sõltuvalt reaktsiooni tüübist	Lükata LIBTAYO manustamine edasi	Alustada sümptomaatilist ravi, k.a prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas vastavalt kliinilisele näidustusele, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
		Taasalustada LIBTAYO manustamist, kui muu immuunvahendatud kõrvaltoime paraneb ja püsib vahemikus 0 kuni 1. aste pärast kortikosteroidi annuse vähendamist ≤ 10 mg ööpäevas prednisooni või samaväärset ravimit	
	– 3. aste sõltuvalt reaktsiooni tüübist või 4. aste (v.a endokrinopaatia) – 3. või 4. astme neuroloogiline toksilisus – 3. või 4. astme müokardiit või perikardiit – Kinnitatud hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos – Korduv 3. astme immuunvahendatud kõrvaltoime – Püsivad 2. või 3. astme immuunvahendatud kõrvaltoimed, mis kestavad 12 nädalat või kauem (v.a endokrinopaatia) – Suutmatus vähendada kortikosteroidi annuseni 10 mg või vähem prednisooni ööpäevas või sellega samaväärset 12 nädala jooksul	Lõpetada ravi jäädavalt	Prednisooni või samaväärse ravimi algannus 1...2 mg/kg ööpäevas vastavalt kliinilisele näidustusele, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine
Infusioonist tingitud reaktsioonid^a			
Infusioonist tingitud reaktsioonid	1. või 2. aste	Katkestada infusioon või vähendada infusioonikiirust	Alustada sümptomaatilist ravi

	3. või 4. aste	Lõpetada ravi jäädavalt	
--	----------------	-------------------------	--

ALAT:alaniini aminotransferaas; ASAT:aspartaadi aminotransferaas; ULN: normi ülemine piir (*upper limit of normal*).

^a Vt ka lõigud 4.4 ja 4.8.

^b Toksilisuse raskusastet tuleb hinnata Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühiste terminoloogiliste kriteeriumite (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI CTCAE) kehtiva versiooni järgi.

Patsiendikaart

Kõik LIBTAYO't välja kirjutavad arstid peavad olema kursis teabematerjalidega ja teavitama patsienti patsiendikaardist, selgitades, mida teha, kui neil tekib immuunvahendatud kõrvaltoimete ja infusioonist tingitud reaktsioonide mis tahes sümptom. Arst annab igale patsiendile patsiendi kaardi.

Patsientide erirühmad

Lapsed

LIBTAYO ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Annuse kohandamist eakatel ei soovitata. Tsemitplimabi süsteemne saadavus on kõigis vanuserühmades sarnane (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Tsemitplimabi monoterapia kohta ≥ 75 -aastastel patsientidel on andmed piiratud.

Neerukahjustus

LIBTAYO annuse kohandamist neerukahjustusega patsientidel ei soovitata. LIBTAYO manustamise kohta raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) patsientidele on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole LIBTAYO't uuritud. Annustamise soovitamiseks raske maksakahjustusega patsientidele on andmed puudulikud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

LIBTAYO on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Ravimit manustatakse veenisiseses infusioonina 30 minuti jooksul infusioonisüsteemi kaudu, mis sisaldab steriilset mittepürogeenset madala valguseonduvusega süsteemisest või lisafiltrit (ava läbimõõduga 0,2...5 mikronit).

Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi manustada teisi ravimeid.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed

Tsemitlimabi manustamisel on täheldatud raskeid ja surmaga lõppenud immuunvahendatud kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Need immuunvahendatud reaktsioonid võivad hõlmata mis tahes organsüsteemi. Immuunvahendatud reaktsioonid võivad avalduda igal ajal tsemitlimabi kasutamise kestel, kuid immuunvahendatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast tsemitlimabiga ravi lõpetamist.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete juhised kehtivad tsemitlimabi puhul nii manustamisel monoteerapiana kui ka kombinatsioonis keemiaraviga.

Tsemitlimabiga või teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega ravitud patsientidel võivad samaaegselt tekkida immuunvahendatud kõrvaltoimed, mis kahjustavad rohkem kui ühte elundkonda, nt müosiit ja müokardiit või *myasthenia gravis*.

Patsiente peab jälgima immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Immuunvahendatud kõrvaltoimete ohjamiseks peab kohandama ravi tsemitlimabiga ning rakendama hormoonasendusravi (kui on kliiniliselt näidustatud) ja ravi kortikosteroididega. Immuunvahendatud kõrvaltoime kahtluse korral tuleb patsiente uurida, et kinnitada immuunvahendatud reaktsiooni esinemine ja välistada teised võimalikud põhjused, sealhulgas infektsioon. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb tsemitlimabi annuse manustamine edasi lükata või ravi jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Vaatlusuuringute andmete kohaselt võib olemasoleva autoimmuunhaigusega (*autoimmune disease*, AID) patsientidel pärast ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga esineda suurem risk immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks võrreldes patsientidega, kellel autoimmuunhaigust ei ole. Lisaks esines sageli olemasoleva autoimmuunhaiguse ägenemisi, kuid enamik neist olid kerged ja ravitavad.

Immuunvahendatud pneumoniit

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada muud põhjused peale immuunvahendatud pneumoniidi. Pneumoniidi kahtlusega patsientidel tuleb kliinilise hindamise järgselt näidustuse korral teha radiograafilise uuring, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud koliit

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud diarröad või koliiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida diarröa või koliidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ning kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud hepatiit

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Patsientidel peab uurima maksatalitluse laboratoorseid näitajaid enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud; ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud endokrinopaatiaid, mida on määratletud kui ravi ajal tekkinud ilma selge alternatiivse etioloogiata endokrinopaatiaid (vt lõik 4.8).

Kilpnäärme häired (hüpotüreos/hüpertüreos/türeoidiit)

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud kilpnäärmehäireid. Türeoidiit võib ilmnedas koos muutustega kilpnäärme talitluse uuringutes või ilma. Hüpotüreos võib järgneda hüpertüreosile. Kilpnäärmehäired võivad ilmnedas ravi jooksul mis tahes ajal. Patsiente peab jälgima kilpnäärme talitluse muutuste suhtes ravi alustades ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.8). Ravimiseks määrata patsiendile hormoonasendusravi (kui on näidustatud) ja kohandada ravi tsemitlimabiga. Hüpertüreosi tuleb ravida tavapärastel (vt lõik 4.2).

Hüpfüsiit

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpfüsiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

Neerupealiste puudulikkus

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud neerupealiste puudulikkust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning pärast seda, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

1. tüüpi diabeet

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud 1. tüüpi diabeeti, k.a diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia ning diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes, kui see on kliiniliselt näidustatud, ravimiseks manustada suukaudseid vere glükoosisisaldust vähendavaid ravimeid või insuliini ja kohandada ravi tsemitlimabiga (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed

Seoses tsemitlimabi raviga on teatatud immuunvahendatud naha kõrvaltoimetest, mida on määratletud kui kortikosteroidide süsteemset manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit, k.a rasked naha kõrvaltoimed (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (mis on mõnel juhul lõppenud surmaga) ja teised nahareaktsioonid, nt lööve, multiformne erüteem, pemfigoid (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida arvatava raske nahareaktsiooni ilmingute suhtes ja välistada teised põhjused. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2). SJS-i või TEN-i nähtude või sümptomitega patsient tuleb suunata spetsialisti vastuvõtule hindamiseks ja raviks ning ravi tsemitlimabiga tuleb kohandada (vt lõik 4.2).

SJS-i, surmaga lõppenud TEN-i ja stomatiidi juhtumid tekkisid pärast tsemitlimabi ühe annuse manustamist eelnevalt idelalisiibiga kokku puutunud patsientidele, kes osalesid kliinilises uuringus, milles hinnati tsemitlimabi mitte-Hodgkini lümfoomi ravis, ja kellel oli olnud äsjane kokkupuude sulfoonamiidi sisaldavate antibiootikumidega (vt lõik 4.8). Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide, nagu eelnevalt kirjeldatud (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud nefriit

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit, sealhulgas surmaga lõppenud juht (vt lõik 4.8). Patsiente peab jälgima neerutalitluse muutuste suhtes. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Teised immuunvahendatud kõrvaltoimed

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud teisi surmaga lõppenud ja eluohtlikke kõrvaltoimeid, k.a paraneoplastiline entsefalomüeliit, meningiit, müosiit, müokardiit ja pankreatiit (vt lõik 4.8 muude immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta).

Teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega seoses on teatatud mittenakkuslikust tsüstiidist.

Tuleb hinnata arvatavaid immuunvahendatud kõrvaltoimeid, et välistada teised põhjused. Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemlimabiga ja manustada kortikosteroide vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Turuletulekujärgselt on PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel teatatud soliidorgani siiriku äratõukereaktsioonidest. Ravi tsemlimabiga võib suurendada äratõukereaktsiooni riski soliidorgani siirikuga patsientidel. Nendel patsientidel peab kaaluma tsemlimabi ravist saadavat kasu võrreldes elundi võimaliku äratõukereaktsiooni riskiga. Turuletulekujärgselt on tsemlimabi ja teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega seoses teatatud siirik-peremehe-vastu haiguse juhtudest allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise retsipientidel.

Tsemlimabi saanud patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsütoosist (HLH) (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida HLH kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kui HLH diagnoos leiab kinnitust, tuleb lõpetada tsemlimabi manustamine ja alustada HLH ravi (vt lõik 4.2).

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Tsemlimab võib põhjustada raskeid või eluohtlikke infusioonist tingitud reaktsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infusioonist tingitud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemlimabiga ja manustada kortikosteroide. Kergete või mõõdukate infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb tsemlimabi manustamine katkestada või infusioonikiirust vähendada. Raskete (3. astme) või eluohtlike (4. astme) infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi tsemlimabiga jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Patsiendid, keda ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse

Aktiivse infektsiooniga, immuunpuudulikkusega, anamneesis autoimmuunhaigustega, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor ≥ 2 või anamneesis interstitsiaalse kopsuhaigusega patsiente ei kaasatud. Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsientide täielikku loetelu vt lõik 5.1.

Nendel patsientidel tuleb andmete puudumise tõttu kasutada tsemlimabi ettevaatusega pärast hoolikat patsiendi kasu ja riski hindamist.

Abiained

Üks 7 ml viaal sisaldab 105 mg proliini ja 14 mg polüsorbaat 80.

Proliin võib olla kahjulik I või II tüüpi hüperprolineemiaga patsientidele.

Ravim sisaldab polüsorbaat 80, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilisi koostoimeuuringuid ei ole tsemlimabiga läbi viidud.

Vältida tuleb süsteemselt manustatavate kortikosteroidide või immunosupressantide manustamist enne ravi alustamist tsemlimabiga, v.a süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (prednisoon või samaväärne ravim ≤ 10 mg ööpäevas), sest need võivad häirida tsemlimabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Süsteemselt manustatavaid kortikosteroide või teisi immunosupressante võib siiski kasutada pärast ravi alustamist tsemlimabiga immuunvahendatud kõrvaltoimete raviks (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal tsemlimabiga ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast tsemlimabi viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Reproduktiivsusuuringuid loomadel ei ole tsempiimabiga läbi viidud. Tsempiimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et PD-1/PD-L1 raja inhibeerimine võib areneva loote immuunvahendatud äratõukereaktsiooni riski suurendada, mis võib põhjustada loote surma (vt lõik 5.3).

Teadaolevalt läbib inimese IgG4 platsentaarbarjääri ja tsempiimab on IgG4, seetõttu on võimalik tsempiimabi ülekandumine emalt arenevale lootele. Tsempiimabi manustamine raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei ole soovitatav, v.a juhul kui kliiniline kasu ületab võimalikku riski.

Imetamine

Ei ole teada, kas tsempiimab eritub rinnapiima. Teadaolevalt antikehad (k.a IgG4) erituvad inimese rinnapiima; riski rinnapiimatoidul vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Kui imetavat naist otsustatakse ravida tsempiimabiga, tuleb teda juhendada imetamisest loobuma seniks, kuni teda ravitakse tsempiimabiga, ja vähemalt 4 kuuks pärast viimast annust.

Fertiilsus

Kliinilised andmed tsempiimabi võimaliku toime kohta fertiilsusele puuduvad. 3-kuulises korduvannustega fertiilsuse hindamise uuringus suguküpsede *cynomolgus*-ahvidega ei täheldatud mingeid toimeid fertiilsuse hindamise näitajatele või mees- ja naissuguelunditele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsempiimab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast ravi tsempiimabiga on teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Tsempiimabi manustamisel võivad ilmned immuunvahendatud kõrvaltoimed. Enamik neist, k.a rasked reaktsioonid, taandusid asjakohase farmakoloogilise raviga või pärast tsempiimabi manustamise lõpetamist (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Tsempiimabi monoterapia

Tsempiimabi monoterapia ohutust on hinnatud 5 kliinilises uuringus 1281-l kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendil, kes said tsempiimabi monoterapiat. Tsempiimabiga kokkupuute kestuse mediaan oli 28 nädalat (vahemikus 2 päeva kuni 144 nädalat).

Kliinilistes uuringutes tekkisid immuunvahendatud kõrvaltoimed 21%-l tsempiimabiga ravitud patsientidest, k.a 5. aste (0,3%), 4. aste (0,6%), 3. aste (5,7%) ja 2. aste (11,2%). Immuunvahendatud kõrvaltoime tõttu lõpetati ravi tsempiimabiga jäädavalt 4,6%-l patsientidest. Kõige sagedasemad immuunvahendatud kõrvaltoimed olid hüpotüreos (6,8%), hüpertüreos (3,0%), immuunvahendatud pneumoniit (2,6%), immuunvahendatud hepatiit (2,4%), immuunvahendatud koliit (2,0%) ja immuunvahendatud naha kõrvaltoimed (1,9%) (vt järgnev lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“, lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ ja lõik 4.2 „Soovitatavad ravi muudatused“).

Kõrvaltoimed olid tõsised 32,4%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi tsempiimabiga jäädavalt 9,4%-l patsientidest.

Seoses tsempiimabiga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), k.a Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.4).

Tsemitlimab naha lamerakk-kartsinoomi adjuvantravis

Tsemitlimabi ohutust monoterapias naha lamerakk-kartsinoomiga, haiguse kõrge kordumise riskiga patsientide adjuvantravis hinnati 205 patsiendil uuringus C-POST. Ravi kestuse mediaan oli tsemitlimabi rühmas 47,9 nädalat (vahemik: 3 nädalat kuni 52 nädalat).

Tsemitlimabi ohutusprofiil uuringu C-POST adjuvantravis on kooskõlas kaugelearenenud vähi korral tsemitlimabi monoterapiaga teadaoleva ohutusprofiiliga. Tsemitlimabi monoterapiaga immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemissagedus uuringus C-POST oli 22,9% võrreldes 20,8%-ga monoterapias kaugelearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega populatsioonis.

Kõrvaltoimed olid tõsised 17,6%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi tsemitlimabiga lõplikult 9,8%-l patsientidest.

Tsemitlimab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga

Tsemitlimabi ohutust kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on hinnatud kliinilises uuringus 465-l lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsiendil. Ekspositsiooni kestuse mediaan oli 38,5 nädalat (10 päeva kuni 102,6 nädalat) tsemitlimabi ja keemiaravi rühmas ning 21,3 nädalat (4 päeva kuni 95 nädalat) keemiaravi rühmas.

Immuunvahendatud kõrvaltoimeid esines 18,9%-l patsientidest, k.a 5. aste (0,3%), 3. aste (2,6%) ja 2. aste (7,4%). Immuunvahendatud kõrvaltoimed viisid ravi jäädava lõpetamiseni tsemitlimabiga 1,0%-l patsientidest. Kõige sagedamad immuunvahendatud kõrvaltoimed olid hüpotüreos (7,7%), hüpertüreos (5,1%), kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres (4,2%), immuunvahendatud nahareaktsioon (1,9%), immuunvahendatud pneumooniit (1,9%) ja kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres (1,6%) (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool, „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ lõigus 4.4 ja „Soovitavad ravi muudatused“ lõigus 4.2).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 25,3%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete tõttu tuli ravi tsemitlimabiga jäädavalt lõpetada 5,1%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimete esinemissagedused monoterapiaga ohutuse andmekogus ning patsientidel, kes said ravi tsemitlimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad tsemitlimabi või kombinatsioonravi komponentide eraldi manustamisel, võivad esineda ka nende ravimite kombinatsiooniga ravimisel.

Tabel 2. Tsemitlimabi monoterapiaga ning tsemitlimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu tabelis

Organsüsteemi klass Eelistermin	Tsemitlimabi monoterapia			Tsemitlimab kombinatsioonis keemiaraviga		
	Mis tahes aste %	3.-5. aste (%)		Mis tahes aste %	3.-5. aste (%)	
Infektsioonid ja infestatsioonid						
Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a	Väga sage	10,9	0,4			
Kuseteede infektsioon ^b	Sage	8,4	2,3			
Vere ja lümfisüsteemi häired						
Aneemia	Väga sage	15,0	5,2	Väga sage	43,6	9,9
Neutropeenia				Väga sage	15,4	5,8

Trombotsütopeenia				Väga sage	13,1	2,6
Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos ^d	Teadmata	--	--			
Immuunsüsteemi häired						
Infusioonist tingitud reaktsioon	Sage	3,3	< 0,1	Aeg-ajalt	0,3	0
Trombotsütopeenia ^c	Aeg-ajalt	0,9	0			
Sjögreni sündroom	Aeg-ajalt	0,2	0			
Soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon ^d	Teadmata	--	--			
Endokriinsüsteemi häired						
Hüpotüreos ^e	Sage	6,8	< 0,1	Sage	7,7	0,3
Hüpertüreos	Sage	3,0	< 0,1	Sage	5,1	0
Türeoidiit ^f	Aeg-ajalt	0,6	0	Aeg-ajalt	0,6	0
Hüpofüsiit ^g	Aeg-ajalt	0,5	0,2			
Neerupealiste puudulikkus	Aeg-ajalt	0,5	0,5			
1. tüüpi diabeet ^h	Harv	< 0,1	< 0,1	Aeg-ajalt	0,3	0
Närvisüsteemi häired						
Peavalu	Sage	8,0	0,3			
Perifeerne neuropaatia ⁱ	Sage	1,3	< 0,1	Väga sage	21,2	0
Meningiit ^j	Harv	< 0,1	< 0,1			
Entsefaliit	Harv	< 0,1	< 0,1			
<i>Myasthenia gravis</i>	Harv	< 0,1	0			
Paraneoplastiline entsefalomüeliit	Harv	< 0,1	< 0,1			
Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia	Harv	< 0,1	0			
Silma kahjustused						
Keratiit	Harv	< 0,1	0			
Uveiit	Harv	< 0,1	< 0,1			
Südame häired						
Müokardiit ^k	Aeg-ajalt	0,5	0,3			
Perikardiit ^l	Aeg-ajalt	0,3	0,2			
Vaskulaarsed häired						
Hüpertensioon ^m	Sage	5,7	2,6			
Ainevahetus- ja toitumishäired						
Vähenenud söögiisu	Väga sage	13,0	0,6	Väga sage	17,0	1,0
Hüperglükeemia				Väga sage	17,6	1,9
Hüpoalbumineemia				Väga sage	10,3	0,6
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired						
Köha ⁿ	Väga sage	10,8	0,2			
Düspnoe ^o	Sage	9,7	1,2	Väga sage	12,8	2,2
Pneumoniit ^p	Sage	3,3	1,1	Sage	4,2	0,6
Seedetrakti häired						
Iiveldus	Väga sage	14,7	0,2	Väga sage	25,0	0
Kõhulahtisus	Väga sage	16,3	0,7	Väga sage	10,6	1,3
Kõhukinnisus	Väga sage	12,3	0,2	Väga sage	13,8	0,3
Kõhuvalu ^q	Väga sage	11,5	0,7			
Oksendamine	Sage	9,9	0,2	Väga sage	12,2	0
Koliit ^r	Sage	2,0	0,8	Sage	1,0	0,3
Stomatiit	Sage	1,8	< 0,1			
Gastriit ^s	Aeg-ajalt	0,2	0			

Pankreatiit ^t	Aeg-ajalt	0,2	0,2			
Maksa ja sapiteede häired						
Hepatiit ^u	Sage	2,7	1,8			
Psühhiaatrilised häired						
Unetus				Väga sage	10,9	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused						
Lööve ^v	Väga sage	21,4	1,6	Väga sage	12,5	1,3
Sügelus ^w	Väga sage	12,7	0,2	Sage	3,5	0
Aktiiniline keratoos	Sage	3,7	0			
Alopeetsia				Väga sage	36,9	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused						
Lihaste ja luustiku valu ^x	Väga sage	28,3	1,8	Väga sage	26,9	1,3
Artriit ^y	Aeg-ajalt	0,9	0,2	Sage	1,0	0
Müosiit ^z	Aeg-ajalt	0,3	< 0,1			
Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	0,2	0			
Reumaatiline polümüalgia	Aeg-ajalt	0,2	0			
Neerude ja kuseteede häired						
Nefriit ^{aa}	Sage	1,2	0,2	Sage	2,6	0
Mitteinfektsioosne tsüstiit	Teadmata	--	--			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid						
Väsimus ^{bb}	Väga sage	29,9	2,6	Väga sage	23,4	3,8
Püreksia ^{cc}	Sage	8,7	0,2			
Turse ^{dd}	Sage	7,9	0,4			
Uuringud						
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	4,6	0,5	Väga sage	16,3	2,2
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	4,4	0,7	Väga sage	14,7	0,3
Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	1,9	0,2	Sage	4,5	0
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	1,6	0	Sage	8,7	0
Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres	Aeg-ajalt	0,8	0	Sage	4,2	0
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	0,4	< 0,1			
Vere bilirubiinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	0,4	< 0,1	Sage	1,6	0,3
Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres	Harv	< 0,1	0	Sage	1,6	0
Kehakaalu vähenemine				Väga sage	11,2	1,3
Gammaglutamüül transferaasi aktiivsuse suurenemine				Aeg-ajalt	0,6	0,3

Toksilisuse astmete määramisel kasutati NCI CTCAE versiooni 4.03.

- Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad ülemiste hingamisteede infektsiooni, nasofarüngiiti, sinusiiti, hingamisteede infektsiooni, riniiti, viiruslikku ülemiste hingamisteede infektsiooni, viiruslikku hingamisteede infektsiooni, farüngiiti, larüngiiti, viiruslikku riniiti, ägedat sinusiiti, tonsilliiti ja trahheiti.
- Kuseteede infektsioonid hõlmavad kuseteede infektsiooni, tsüstiiti, põelonefriiti, neeruinfektsiooni, ägedat põelonefriiti, urosepsist, bakteriaalset tsüstiiti, kuseteede Escherichia-infektsiooni, põelotsüstiiti, kuseteede bakteriaalset infektsiooni ja kuseteede pseudomonaseinfektsiooni.
- Trombotsütopeeniat hõlmab trombotsütopeeniat ja immuuntrombotsütopeeniat.
- Turuletulekujärgne kõrvaltoime.
- Hüpotüreos hõlmab hüpotüreootsiooni ja immuunvahendatud hüpotüreootsiooni.
- Türeoidiit hõlmab türeoidiiti, autoimmuunset türeoidiiti ja immuunvahendatud türeoidiiti.
- Hüpopüüsiit hõlmab hüpopüüsiiti ja lümfotsütaarset hüpopüüsiiti.
- I. tüüpi diabeet hõlmab diabeetilist ketoatsidoosi ja I. tüüpi diabeeti.
- Perifeerne neuropaatia hõlmab perifeerset sensoorset neuropaatiat, perifeerset neuropaatiat, paresteesiat, polüneuropaatiat, neuriiti ja perifeerset motoorset neuropaatiat.

- j. Meningiit hõlmab aseptilist meningiiti.
- k. Müokardiit hõlmab müokardiiti, autoimmuunset müokardiiti ja immuunvahendatud müokardiiti.
- l. Perikardiit hõlmab autoimmuunset perikardiiti ja perikardiiti.
- m. Hüpertensioon hõlmab hüpertensiooni ja hüpertensiivset kriisi.
- n. Köha hõlmab köha, produktiivset köha ja ülemiste hingamisteede köhasündroomi.
- o. Düspnoe hõlmab düspnoed ja pingutusdüspnoed.
- p. Pneumoniit hõlmab pneumoniiti, immuunvahendatud kopsuhaigust, interstitsiaalset kopsuhaigust ja kopsufibroosi.
- q. Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhupuhitust, alakõhuvalu, ebamugavustunnet kõhus ja seedetrakti valu.
- r. Koliit hõlmab koliiti, autoimmuunset koliiti, enterokoliiti ja immuunvahendatud enterokoliiti.
- s. Gastriit hõlmab gastriiti ja immuunvahendatud gastriiti.
- t. Pankreatiit (ägedat pankreatiiti ja immuunvahendatud pankreatiiti) monoteraapia koondrühma (n = 1281) moodustanud uuringutes ei täheldatud ning sagedus põhineb vastavates uuringutes tsemiplimabi monoteraapiana saanud patsientide andmetel.
- u. Hepatiit hõlmab autoimmuunset hepatiiti, immuunvahendatud hepatiiti, hepatiiti, maksatoksilisust, hüperbilirubineemiat, hepatotsellulaarset kahjustust, maksapuudulikkust ja maksafunktsiooni kõrvalekaldeid.
- v. Lööve hõlmab löövet, maakulopapuloosset löövet, dermatiiti, erüteemi, pruriitilist löövet, urtikaariat, erütematoosset löövet, bulloosset löövet, aknelaadset löövet, makuloosset löövet, psoriaasi, papuloosset löövet, düshidrootilist ekseemi, pemfigoidi, autoimmuunset dermatiiti, allergilist dermatiiti, atoopilist dermatiiti, ravimilöövet, nodoosset erüteemi, nahareaktsiooni, nahatoksilisust, eksfoliatiivset dermatiiti, generaliseerunud eksfoliatiivset dermatiiti, psoriaasilaadset löövet, multiformset erüteemi, eksfoliatiivset löövet, immuunvahendatud dermatiiti, lamedat lihenit ja parapsoriaasi.
- w. Sügelus hõlmab sügelust ja allergilist sügelust.
- x. Lihaste ja luustiku valu hõlmab liigesevalu, seljavalu, jäsemete valu, lihasevalu, kaelavalu, rindkere lihaste ja luustiku valu, huuvalu, lihaste ja luustiku valu, lülisamba valu, lihaste ja luustiku jäikust ning lihaste ja luustiku ebamugavust.
- y. Artriit hõlmab artriiti, poliartriiti, autoimmuunset artriiti ja immuunvahendatud artriiti.
- z. Müosiit hõlmab müosiiti ja dermatomüosiiti.
- aa. Nefriit hõlmab ägedat neerukahjustust, neerukahjustust, immuunvahendatud nefriiti, nefriiti, neerupuudulikkust, tubulointerstitsiaalset nefriiti ja toksilist nefropaatiat.
- bb. Väsimus hõlmab väsimust, jõuetust ja üldist halba enesetunnet.
- cc. Pürektsia hõlmab pürektsiat, hüpertermiat ja hüperpürektsiat.
- dd. Turse hõlmab perifeerseid turseid, näoturset, perifeerset paistetust, näo paistetust, piirdunud turset, üldistunud turset ja paistetust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnev valitud kõrvaltoimete kirjeldus põhineb tsemiplimabi monoteraapia ohutusel 1281 patsiendil kliinilistes uuringutes.

Need valitud kõrvaltoimed olid järjepidevad, kui tsemiplimabi manustati monoteraapiana kaugelearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega patsientidele, monoteraapiana adjuvantraviks või kombinatsioonis keemiaraviga.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

Immuunvahendatud pneumoniit

Immuunvahendatud pneumoniit tekkis 33 (2,6%) patsiendil 1281-st tsemiplimabiga ravitud patsiendist, k.a 4. astme immuunvahendatud pneumoniit 4 (0,3%) patsiendil ja 3. astme immuunvahendatud pneumoniit 8 (0,6%) patsiendil. Immuunvahendatud pneumoniidi tõttu lõpetati ravi tsemiplimabiga jäädavalt 17 (1,3%) patsiendil 1281-st. Immuunvahendatud pneumoniidiga 33 patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 2,7 kuud (vahemikus 7 päeva kuni 22,2 kuud) ja pneumoniidi kestuse mediaan oli 1,1 kuud (vahemikus 5 päeva kuni 16,9 kuud). Kahekümne seitsmele (81,8%) patsiendile 33-st manustati suures annuses kortikosteroide mediaankestusega 15 päeva (vahemik 1 päev kuni 5,9 kuud). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli pneumoniit taandunud 20 (60,6%) patsiendil 33-st.

Immuunvahendatud koliit

Immuunvahendatud diarröa või koliit tekkis 25 (2,0%) patsiendil 1281-st tsemiplimabiga ravitud

patsiendist, k.a 3. astme immuunvahendatud diarröa või koliit 10 (0,8%) patsiendil. Immuunvahendatud diarröa või koliit põhjustas tsemitlimabi manustamise jäädava lõpetamise 5 (0,4%) patsiendil 1281-st. 25-l immuunvahendatud diarröa või koliidiga patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 3,8 kuud (vahemikus 1 päev kuni 16,6 kuud) ja immuunvahendatud diarröa või koliidi kestuse mediaan oli 2,1 kuud (vahemikus 4 päeva kuni 26,8 kuud). Üheksateistkümnele (76,0%) immuunvahendatud diarröa või koliidiga patsiendile 25-st manustati suures annuses kortikosteroide mediaankestusega 22 päeva (vahemikus 2 päeva kuni 5,2 kuud). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli immuunvahendatud diarröa või koliit taandunud 14 (56,0%) patsiendil 25-st.

Immuunvahendatud hepatiit

Immuunvahendatud hepatiit tekkis 31 (2,4%) patsiendil 1281-st tsemitlimabiga ravitud patsiendist, k.a 5. astme immuunvahendatud hepatiit 1 (< 0,1%) patsiendil, 4. astme immuunvahendatud hepatiit 4 (0,3%) patsiendil ja 3. astme immuunvahendatud hepatiit 21 (1,6%) patsiendil. Immuunvahendatud hepatiit põhjustas tsemitlimabi manustamise jäädava lõpetamise 18 (1,4%) patsiendil 1281-st. 31-l immuunvahendatud hepatiidiga patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 2,8 kuud (vahemikus 7 päeva kuni 22,5 kuud) ja immuunvahendatud hepatiidi kestuse mediaan oli 2,3 kuud (vahemikus 5 päeva kuni 8,7 kuud). Kahekümne seitsmele (87,1%) immuunvahendatud hepatiidiga patsiendile 31-st manustati suures annuses kortikosteroide mediaankestusega 24 päeva (vahemikus 2 päeva kuni 3,8 kuud). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli immuunvahendatud hepatiit taandunud 12 (38,7%) patsiendil 31-st.

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Hüpotüreosis tekkis 87 (6,8%) patsiendil 1281-st tsemitlimabiga ravitud patsiendist, k.a 3. astme hüpotüreosis 1 (< 0,1%) patsiendil. Kolm (0,2%) patsienti 1281-st lõpetas ravi tsemitlimabiga hüpotüreosi tõttu. 87-l hüpotüreosisiga patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 4,0 kuud (vahemikus 15 päeva kuni 18,9 kuud) ja kestuse mediaan oli 9,2 kuud (vahemikus 1 päev kuni 37,1 kuud). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli hüpotüreosis taandunud 5 (5,7%) patsiendil 87-st.

Hüpertüreosis tekkis 39 (3,0%) patsiendil 1281-st tsemitlimabiga ravitud patsiendist, k.a 3. astme hüpertüreosis 1 (< 0,1%) patsiendil ja 2. astme hüpertüreosis 11 (0,9%) patsiendil. Ükski patsient ei lõpetanud ravi tsemitlimabiga hüpertüreosi tõttu. 39-l hüpertüreosisiga patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 1,9 kuud (vahemikus 20 päeva kuni 23,8 kuud) ja kestuse mediaan oli 1,9 kuud (vahemikus 9 päeva kuni 32,7 kuud). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli hüpertüreosis taandunud 22 (56,4%) patsiendil 39-st.

Türeoidiit tekkis 8 (0,6%) patsiendil 1281-st tsemitlimabiga ravitud patsiendist, k.a 2. astme türeoidiit 4 (0,3%) patsiendil. Ükski patsient ei lõpetanud ravi tsemitlimabiga türeoidiidi tõttu. Andmekogumise lõppkuupäevaks oli türeoidiit taandunud 1 (12,5%) patsiendil 8-st.

Neerupealiste puudulikkus tekkis 6 (0,5%) patsiendil 1281-st tsemitlimabiga ravitud patsiendist, k.a 3. astme neerupealiste puudulikkus 6 (0,5%) patsiendil. 1 (< 0,1%) patsient 1281 patsiendist lõpetas ravi tsemitlimabiga neerupealiste puudulikkuse tõttu. 6-l neerupealiste puudulikkusega patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 7,5 kuud (vahemikus 4,2 kuud kuni 18,3 kuud) ja kestuse mediaan oli 2,9 kuud (vahemikus 22 päeva kuni 6,1 kuud). Kaks patsienti 6-st (33,3%) said ravi kortikosteroididega suures annuses. Andmekogumise lõppkuupäevaks oli neerupealiste puudulikkus taandunud 1 (16,7%) patsiendil 6-st.

Immuunvahendatud hüpofüsiit tekkis 7 (0,5%) patsiendil 1281-st tsemitlimabiga ravitud patsiendist, k.a 3. astme immuunvahendatud hüpofüsiit 3 (0,2%) patsiendil. Üks (< 0,1%) patsient 1281 patsiendist lõpetas ravi tsemitlimabiga hüpofüsiidi tõttu. 7-l hüpofüsiidiga patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 7,4 kuud (vahemikus 2,5 kuud kuni 10,4 kuud) ja kestuse mediaan oli 2,7 kuud (vahemikus 9 päeva kuni 34,9 kuud). Kolm patsienti 7-st (42,9%) said ravi kortikosteroididega suures annuses. Andmekogumise lõppkuupäevaks oli hüpofüsiit taandunud 1 (14,3%) patsiendil 7-st.

1. tüüpi diabeet ilma alternatiivse etioloogiata tekkis 1 (< 0,1%) patsiendil 1281 patsiendist (4. aste).

Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed

Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed tekkisid 24 (1,9%) patsiendil 1281-st tsempiimabiga ravitud patsiendist, k.a 3. astme immuunvahendatud naha kõrvaltoimed 11 (0,9%) patsiendil.

Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed põhjustasid tsempiimabi manustamise jäädava lõpetamise 3 (0,2%) patsiendil 1281-st. 24-l immuunvahendatud naha kõrvaltoimetega patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 2,0 kuud (vahemikus 2 päeva kuni 17,0 kuud) ja kestuse mediaan oli 2,9 kuud (vahemikus 8 päeva kuni 38,8 kuud). Seitsmeteistkümnele (70,8%) immuunvahendatud naha kõrvaltoimetega patsiendile 24-st manustati suures annuses kortikosteroide mediaankestusega 10 päeva (vahemikus 1 päev kuni 2,9 kuud). Andmekogumise lõppkuupäevaks olid nahareaktsioonid taandunud 17 (70,8%) patsiendil 24-st.

Immuunvahendatud nefriit

Immuunvahendatud nefriit tekkis 9 (0,7%) patsiendil 1281-st tsempiimabiga ravitud patsiendist, k.a 5. astme immuunvahendatud nefriit 1 (< 0,1%) patsiendil ja 3. astme immuunvahendatud nefriit 1 (< 0,1%) patsiendil. Immuunvahendatud nefriit põhjustas tsempiimabi manustamise jäädava lõpetamise 2 (0,2%) patsiendil 1281-st. 9-l immuunvahendatud nefriidiga patsiendil oli kõrvaltoime algusaja mediaan 2,1 kuud (vahemikus 14 päeva kuni 12,5 kuud) ja nefriidi kestuse mediaan oli 1,5 kuud (vahemikus 9 päeva kuni 5,5 kuud). Kuuele (66,7%) immuunvahendatud nefriidiga patsiendile 9-st manustati suures annuses kortikosteroide mediaankestusega 18 päeva (vahemikus 3 päeva kuni 1,3 kuud). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli immuunvahendatud nefriit taandunud 7 (77,8%) patsiendil 9-st.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Järgnevad kliiniliselt olulised immuunvahendatud kõrvaltoimed tekkisid esinemissagedusega vähem kui 1%-l (kui ei ole märgitud teisiti) tsempiimabi monoteraapiat saanud 1281 patsiendist.

Haigusjuhud oli 3. astmega või kergemad, kui ei ole märgitud teisiti.

Närvisüsteemi häired: aseptiline meningiit, paraneoplastiline entsefalomüeliit (5. aste), krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia, entsefaliit, *myasthenia gravis*, perifeerne neuropaatia^a

Südame häired: müokardiit^b (5. aste), perikardiit^c

Immuunsüsteemi häired: immuuntrombotsütopeenia

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: artralgia (1,2%), artriit^d, lihasnõrkus, müalgia, müosiit^e (4. aste), reumaatiline polümüalgia, Sjögreni sündroom

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: sügelus

Silma kahjustused: keratiit, uveit^f (4. aste)

Seedetrakti häired: stomatiit, immuunvahendatud gastriit, pankreatiit (4. aste)

- a. hõlmab nuriiti, perifeerset neuropaatiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat ja polüneuropaatiat
- b. hõlmab autoimmuunset müokardiiti, immuunvahendatud müokardiiti ja müokardiiti
- c. hõlmab autoimmuunset perikardiiti ja perikardiiti
- d. hõlmab artriiti, immuunvahendatud artriiti ja polüartriiti
- e. hõlmab müosiiti ja dermatomüosiiti
- f. esinenud kliinilistes uuringutes väljaspool koondandmete kogumit

Kliinilistes uuringutes kombineeritud ravi saanud patsientidel täheldati järgmisi täiendavaid immuunvahendatud kõrvaltoimeid: vaskuliit, Guillaini-Barré sündroom, kesknärvisüsteemi põletik ja meningiit (4. aste), neist iga sagedus oli harv.

Immuunkontrollpunkti inhibiitorite klassiga toimed

Muude immuunkontrollpunkti inhibiitorite kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis võivad esineda ka tsempiimabiga tehtava ravi ajal: tsöliaakia, pankrease eksokriinne alatalitus.

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Infusioonist tingitud reaktsioonid tekkisid 94 (7,3%) patsiendil 1281-st tsempiimabi monoteraapiat manustanud patsiendist, k.a 3. või 4. astme infusioonist tingitud reaktsioonid 2 (0,2%) patsiendil. Infusioonist tingitud reaktsiooni tõttu lõpetati tsempiimabi manustamine jäädavalt 1 (< 0,1%)

patsiendil. Sagedate infusioonist tingitud reaktsiooni sümptomite hulka kuuluvad iiveldus, palavik ja oksendamine. Andmekogumise lõppkuupäevaks oli üheksakümmend kolm patsienti 94-st (98,9%) paranenud infusioonist tingitud reaktsioonidest.

Immunogeensus

Sarnaselt kõigile ravimvalkudele on ka tsemlimabi manustamisel võimalik immunogeensus. Kliinilistes uuringutes tekkisid ravimivastased antikehad 2,1%-l tsemlimabiga ravitud 1029 patsiendist, k.a. püsiv antikehavastus ligikaudu 0,3% patsientidest. Neutraliseerivaid antikehi ei täheldatud. Tõendeid farmakokineetika või ohutusprofiili muutumisest tsemlimabi vastaste antikehade tekkimisel ei ole.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada asjakohase sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, PD-1/PD-L1 (programmeeritud rakusurma valk 1/surmaligand 1) inhibiitorid, ATC-kood: L01FF06

Toimemehhanism

Tsemlimab on täielikult inimese immunoglobuliin G4 (IgG4) monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurm-1 (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle mõju ligandidele PD-L1 ja PD-L2. PD-1 seondumine ligandidega PD-L1 ja PD-L2, mis avalduvad antigeeniga rakkudel ja võivad olla avaldunud kasvajakarakkudel ja/või kasvaja mikrokeskkonnas olevatel teistel rakkudel, pärsib T-rakkude funktsioone, näiteks proliferatsiooni, tsütokiinide sekretsiooni ja tsütotoksilist aktiivsust. Blokeerides PD-1 seondumist PD-L1 ja PD-L2 ligandidega, suurendab tsemlimab T-rakkude vastust, k.a kasvajate vastu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naha lamerakk-kartsinoom

Kaugelearenenud naha lamerakk-kartsinoom

Kliinilises uuringus R2810-ONC-1540 (uuring 1540) uuriti tsemlimabi efektiivsust ja ohutust metastaatilise (lümfisõlmedes või kaugelearenenud) lamerakk-kartsinoomiga või lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomiga patsientidel, kellele kuratiivne kirurgiline või kuratiivne kiiritusravi ei sobinud. Uuring 1540 oli II faasi avatud mitmekeskuseline uuring, milles osales 193 naha metastaatilise lamerakk-kartsinoomiga või lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomiga patsienti rühmades 1 kuni 3, kelle jälgimisaja mediaan oli kokku 15,7 kuud. Naha metastaatilise lamerakk-kartsinoomiga patsientide, kellele manustati 3 mg/kg iga 2 nädala järel (1. rühm), jälgimisaja mediaan oli 18,5 kuud; naha lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomiga patsientide (2. rühm), kellele manustati 3 mg/kg iga 2 nädala järel, jälgimisaja mediaan oli 15,5 kuud, ja naha metastaatilise lamerakk-kartsinoomiga patsientide, kellele manustati 350 mg iga 3 nädala järel (3. rühm), jälgimisaja mediaan oli 17,3 kuud. Lisakohorti kuulus 165 kaugelearenenud CSCC-ga patsienti (mCSCC ja laCSCC), kellele manustati 350 mg iga 3 nädala järel. Neil oli jälgimisaja mediaan 8,7 kuud (6. rühm).

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud järgmiste tervises seisunditega patsiente: autoimmuunne haigus, mis vajab süsteemset ravi immunosuppressantidega 5 aasta jooksul; varasem soliidorgani siirdamine; viimase 5 aasta jooksul pneumoniit; eelnev ravi anti-PD-1/PD-L1 või muu immuunsuse kontrollpunkti inhibiitoriga; ravi vajav aktiivne infektsioon, k.a teadaolev inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV) või aktiivne B-hepatiidi või C-hepatiidi viirusinfektsioon; krooniline lümfotsüüt leukeemia; metastaasid peaaegu või ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 .

Uuringus 1540 manustati patsientidele tsempiimabi intravenoosselt kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või plaanitud ravi lõpuni [3 mg/kg iga 2 nädala järel 96 nädalat (1. ja 2. rühm) või 350 mg iga 3 nädala järel 54 nädalat (3. rühm)]. Kui lokaalselt levinud haigusega patsientide ravivastus oli piisav, oli lubatud kuratiivne kirurgiline ravi. Kasvaja ravivastust hinnati iga 8 või 9 nädala järel (vastavalt patsientidel, kellele manustati 3 mg/kg iga 2 nädala järel või 350 mg iga 3 nädala järel). Uuringu 1540 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli tõendatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) sõltumatu keskse hinnanguna (*independent central review*, ICR). Naha metastaatilise lamerakk-kartsinoomiga patsientidel, kellel ei olnud väliseid nähtavaid sihtmärkorgani kahjustusi, tuvastati objektiivse ravivastuse määr soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite järgi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1). Väliselt nähtava sihtmärkorgani kahjustuse (naha lokaalselt levinud ja metastaatilise lamerakk-kartsinoomi) korral määrati objektiivse ravivastuse määr liitulemusnäitaja abil, mis ühendas radioloogiliste andmete (RECIST 1.1) ja digitaalse meditsiinilise fotograafia (Maaailma Terviseorganisatsiooni kriteeriumitele vastav) sõltumatut kesket hinnangut. Oluline teisene tulemusnäitaja oli ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) sõltumatu keskse hinnanguna. Ülejäänud teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr ja DOR uurija hinnangul, progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) sõltumatu keskse hinnanguna ja uurija hinnangul, üldine elulemus (*overall survival*, OS), täielik ravivastus (*complete response rate*, CR) sõltumatu keskse hinnanguna ja patsiendi hinnatud ravitulemuse punktisumma muutus Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) elukvaliteedi küsimustiku (*Quality of Life Questionnaire*) Core 30 järgi (EORTC QLQ-C30).

193 kaugelearenenud CSCC-ga patsiendi efektiivsuse analüüs uuringu 1540 1. kuni 3. rühmas näitas, et 115-l oli naha metastaatilise lamerakk-kartsinoom ja 78-l naha lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoom. Vanuse mediaan oli 72 aastat (vahemikus 38 kuni 96 aastat): seitskümme kaheksa (40,4%) patsienti olid vanuses 75 aastat või eakamad, 66 (34,2%) patsienti vanuses 65 kuni vähem kui 75 aastat ja 49 (25,4%) patsienti nooremad kui 65 aastat. Kokku 161 (83,4%) patsienti olid mehed ja 187 (96,9%) olid valgest rassist; ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (44,6%) ja 1 (55,4%). Kolmkümme kolm koma seitse protsenti (33,7%) patsientidest olid eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe kasvajakasvatsuse süsteemse ravimiga, 81,3% patsientidest oli eelnevalt saanud kirurgilist ravi seoses kasvajaga ja 67,9% patsientidest oli eelnevalt saanud kiiritusravi. Naha metastaatilise lamerakk-kartsinoomiga patsientidest 76,5%-l olid kaugmetastaasid ja 22,6%-l olid ainult lümfisõlmede metastaasid.

Efektiivsuse tulemused, mis põhinevad uuringu 1540 1. kuni 3. rühma lõplikul analüüsil, on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Uuringu 1540 efektiivsuse tulemused metastaatilise naha lamerakk-kartsinoomiga patsientidel annustamise rühmade kaupa, lokaalselt levinud naha lamerakk-kartsinoomiga patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Metastaatiline naha lamerakk-kartsinoom tsemlimab: 3 mg/kg iga 2 nädala järel (1. rühm) (N = 59) Sõltumatu keskne hinnang	Lokaalselt levinud naha lamerakk-kartsinoom tsemlimab: 3 mg/kg iga 2 nädala järel (2. rühm) (N = 78) Sõltumatu keskne hinnang	Metastaatiline naha lamerakk-kartsinoom tsemlimab: 350 mg iga 3 nädala järel (3. rühm) (N = 56) Sõltumatu keskne hinnang
Kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
ORR-i 95% CI	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Täielik ravivastus (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Osaline ravivastus (PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabiilne haigus (SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Progresseeruv haigus (PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Ravivastuse kestus (DOR)			
Mediaan ^c (kuud)	NR	41,9	41,3
(95% CI)	(20,7; NE)	(20,5; 54,6)	(40,8; 46,3)
Vahemik (kuud)	2,8...38,9	1,9...54,6	4,2...46,3
Patsiendid DOR-iga ≥ 6 kuud, %	93,3%	88,6%	96,2%
Aeg ravivastuseni (TTR)			
Mediaan (kuud) vahemik (minimaalne : maksimaalne)	1,9 (1,7 : 21,8)	2,1 (1,8 : 8,8)	2,1 (2,0 : 22,8)
Progressioonivaba elulemus (PFS)^{a, c}			
6 kuud (95% CI)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 kuud (95% CI)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Üldine elulemus (OS)^{a, c}			
12 kuud (95% CI)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

CI: usaldusintervall; NR: ei saavutatud; NE: ei ole hinnatav

- a. 1. rühmas, 2. rühmas ja 3. rühmas oli jälgimisaja mediaan vastavalt 18,5 kuud, 15,5 kuud ja 17,3 kuud.
b. Hõlmab ainult neid patsiente, kelle eelnev naha haaratus oli täielikult tervenenu; lokaalselt levinud naha lamerakk-kartsinoomiga patsientidel uuringus 1540 oli täieliku ravivastuse kinnitamiseks nõutav biopsia.
c. Kaplani-Meieri hinnangu alusel.

Efektiivsus ja PD-L1 staatus

Kliinilist aktiivsust täheldati sõltumata kasvaja PD-L1 avaldumisest.

Kõrge riskiga naha lamerakk-kartsinoomi adjuvantravi

Tsemlimabi efektiivsust adjuvantraviks hinnati naha lamerakk-kartsinoomiga patsientidel, kellel oli suur haiguse kordumise risk pärast operatsiooni, millele järgnes kiiritusravi, randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, platseebokontrolliga III faasi uuringus C-POST. Uuringus osalejatel oli suur retsidiiveerumise risk sõlmeliste tunnuste (ekstrakapsulaarne laiend või ≥ 3 kaasatud lümfisõlme) ja/või mittesõlmeliste tunnuste (transiitmetastaasid, T4 kahjustus, perineuraalne invasioon või lokaalselt korduv kasvaja, millel on ≥ 1 täiendav kahjulik omadus) tõttu ning nad lõpetasid adjuvantse kiiritusravi 2 kuni 10 nädala jooksul pärast randomiseerimist.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli autoimmuunne haigus, mis vajab süsteemset ravi immunosupressantidega 5 aasta jooksul; varasem soliidorgani siirdamine; varasem allogeensete või autoloogsete tüvirakkude siirdamine; ravimata HIV, B- või C-hepatiidi infektsioon; või ECOG

sooritusvõime skoor ≥ 2 . Kroonilise lümfotsütleukeemiaga patsiendid sobisid uuringusse, kui nad ei olnud 6 kuu jooksul kroonilise lümfotsütleukeemia süsteemset ravi vajanud.

Uuringus C-POST randomiseeriti 415 patsienti suhtega 1 : 1 tsemlimabi ($n = 209$) või platseebo rühma ($n = 206$). 1. osas määrati 334 patsiendile saada 350 mg tsemlimabi ($n = 171$) või platseebot ($n = 163$) intravenoosselt iga 3 nädala järel 12 nädala jooksul, millele järgnes 700 mg tsemlimabi või platseebot intravenoosselt iga 6 nädala järel veel 36 nädala jooksul, ning 81 patsiendile 350 mg tsemlimabi ($n = 38$) või platseebot ($n = 43$) intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni 48 nädala jooksul. Ravi jätkus kuni haiguse kordumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kokku kuni 48 nädalani.

Uuringu 2. osas, mis oli avatud ja valikuline, oli patsientidel, kellel uuringu ajal mis tahes ajal haigus taastekis ja kes olid platseeborühmas, võimalus saada järgnevat ravi tsemlimabiga annuses 350 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel. Patsientidel, kellel haigus taastekis ≥ 3 kuud pärast 48-nädalase kavandatud tsemlimabiga saadud ravi lõpetamist ja kes olid tsemlimabi rühmas, oli võimalus saada tsemlimabi annuses 350 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel. Patsiente oli võimalik ravida 2. osas kuni 96 nädalat.

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS), mis oli määratletud kui aeg randomiseerimisest kuni esimese dokumenteeritud haiguse taastekkeni uurija hinnangul või surmani mis tahes põhjusel. Kujutiste hindamine viidi läbi iga 12-nädalase tsükli lõpus 48 nädala jooksul. Järelkontrolli perioodil viidi pildidiagnostika läbi kavandatud järelkontrolli esimese 2 aasta jooksul iga 4 kuu järel ja seejärel iga 6 kuu järel kuni kordumiseni.

Uuringu populatsiooni omadused olid: mediaanvanus 71 aastat (vahemik: 33 kuni 95); 83,9% mehed; 91,1% valgenahalised; 3,1% asiaadid; 63,6%-l oli ECOG PS 0 ja 36,4%-l ECOG PS 1. Kasvaja asukohaks oli pea ja kael 82,7%-l ja mitte pea ja kael 17,3%-l patsientidest. Kõrge riski tunnuseks oli sõlmeline haigus 58,3%-l patsientidest ja eranditult mittesõlmeline 41,7%-l patsientidest.

Uuringu C-POST efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 4 ja joonisel 1.

Tabel 4. Uuringu C-POST efektiivsuse tulemused kõrge riskiga naha lamerakk-kartsinoomi adjuvantravis esimeses analüüsis

Efektiivsuse tulemusnäitajad ^a	Tsemlimab n = 209	Platseebo n = 206
Haigusvaba elulemus (DFS)		
Juhtude arv, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Haiguse kordumine, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Surmad, n (%) ^b	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Mediaan (95% CI) kuudes ^c	NR (NE; NE)	49,4 (48,5; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^d	0,32 (0,20; 0,51)	
p-väärtus ^e	< 0,0001	

CI: usaldusvahemik; NE: mittehinnatav; NR: saavutamata (andmed seisuga 04. oktoober 2024)

a. Järelkontrolli mediaankestus: tsemlimab: 24,5 kuud; platseebo: 23,8 kuud

b. Surmad, mis loeti uurija hinnangul haigusvaba elulemuse juhtudeks; need ei hõlma varem taastekkinud haigusega patsientide surma

c. Kaplani-Meieri hinnangu alusel

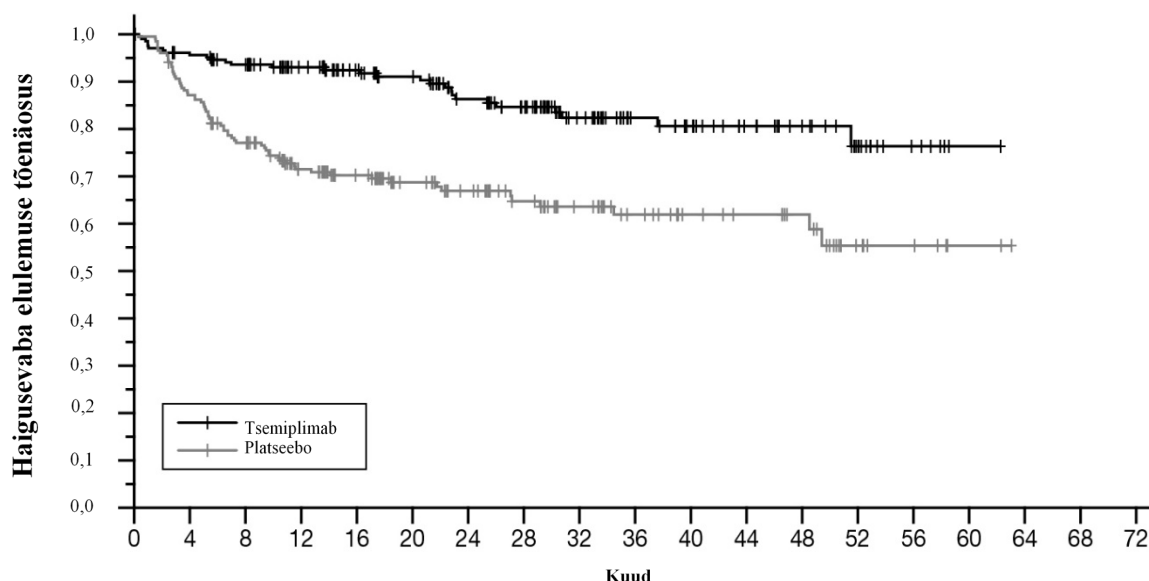
d. Stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudeli alusel

e. Kahepoolse p-väärtuse alusel

Uuendatud analüüsi ajal (andmed seisuga 07. aprill 2025), teatati 29 (13,9%) haigusvaba elulemuse juhtumist tsemlimabi rühmas ja 68 (33,0%) haigusvaba elulemuse juhtumist platseeborühmas

mediaanse järelkontrolli kestusega 31 kuud tsempiimabi rühmas ja 30 kuud platseeborühmas (riskitiheduste suhe 0,35; 95% CI 0,23; 0,55). Üldise elulemuse tulemused ei olnud eelnevalt määratletud esmase analüüsi ajal küpsed.

Joonis 1. Haigusvaba elulemus uuringus C-POST kõrge riskiga naha lamerakk-kartsinoomiga adjuvantravi uuendatud analüüsis^a



	Riskiga isikurte arv																
Tsempiimab	209	193	184	160	138	125	105	94	67	47	39	30	24	15	6	1	0
Platseebo	206	176	149	116	101	81	70	58	46	35	27	24	20	9	6	2	0

^a Põhineb üldise elulemuse uuendatud analüüsil (andmed seisuga 07. aprill 2025)

Basaalrakk-kartsinoom

Avatud mitmekeskuselises randomiseerimiseta uuringus 1620 hinnati tsempiimabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise basaalarakk-kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli ravi ajal Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega progresseerunud, kes ei talunud eelnevat ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega või kelle haigus ei olnud parem kui stabiilne pärast 9-kuulist ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega (välja arvatud ravipausid). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli autoimmuunne haigus, mis vajab süsteemset ravi immunosuppressantidega 5 aasta jooksul; varasem soliidorgani siirdamine; eelnev ravi anti-PD-1/PD-L1 või muu immuunsuse kontrollpunkti inhibiitoriga; HIV, B- või C-hepatiidi infektsioon; või ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 .

Patsientidele manustati tsempiimabi 350 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel viie 9-nädalase tsükliks, millele järgnesid neli 12-nädalast tsükli kuni 93 ravinädalat. Ravi jätkus kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kavandatud ravi lõpuni. Kasvajat hinnati iga 9 nädala järel 1...5. tsükli jooksul ja iga 12 nädala järel 6...9. tsükli jooksul. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad olid tõendatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus (DOR) sõltumatu keskse hinnanguna. Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus uurija hinnangul, progressioonivaba elulemus (PFS), üldine elulemus (OS), täielik ravivastus (CR) sõltumatu keskse hinnanguna ja aeg ravivastuseni. Metastaatilise basaalarakk-kartsinoomiga patsientide puhul, kellel ei olnud väliselt nähtavaid sihtmärkorgani kahjustusi, määrati objektiivse ravivastuse määr RECIST 1.1 abil. Väliselt nähtavate sihtmärkorgani kahjustustega (lokaalselt levinud ja metastaatiline basaalarakk-kartsinoom) patsientide jaoks määrati objektiivse ravivastuse määr liitnäitaja abil, mis ühendas radioloogiliste andmete (RECIST 1.1) ja digitaalse meditsiinilise fotograafia (Maailma Terviseorganisatsiooni tingimustele vastav) sõltumatut kesket hinnangut.

Uuringu 1620 efektiivsuse analüüsi kaasati kokku 138 kaugelearenenud basaalarakk-kartsinoomiga patsienti, neist 84 lokaalselt levinud basaalarakk-kartsinoomiga ja 54 metastaatilise basaalarakk-kartsinoomiga.

Lokaalselt levinud basaalkrak-kartsinoomiga patsientide rühmas oli vanuse mediaan 70,0 aastat (vahemikus 42 kuni 89 aastat): 31 (37%) patsienti olid vanuses < 65 aastat ja 53 (63%) olid vanuses 65 aastat või eakamad. Kokku oli 56 (67%) meest ja 57 (68%) valgest rassist; ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (61%) ja 1 (39%); kaheksakümmend kolm protsenti (83%) patsientidest oli eelnevalt vähemalt 1 kord kirurgiliselt ravitud seoses kasvajaga ja 35% patsientidest oli saanud > 3 varasemat vähiga seotud kirurgilist ravi (mediaan: 3,0 kirurgilist operatsiooni; vahemikus 1 kuni 43); 50% patsientidest oli saanud vähemalt 1 kord eelnevalt vähivastast kiiritusravi (mediaan: 1,0; vahemikus 1 kuni 6).

Metastaatilise basaalkrak-kartsinoomiga patsientide rühmas oli vanuse mediaan 63,5 aastat (vahemikus 38 kuni 90 aastat): 27 (50%) patsienti olid vanuses < 65 aastat ja 27 (50%) olid vanuses 65 aastat või eakamad. Kokku oli 38 (70%) meest ja 47 (87%) valgest rassist; ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (67%) ja 1 (33%); kaheksakümmend viis protsenti (85%) patsientidest oli eelnevalt vähemalt 1 kord kirurgiliselt ravitud seoses kasvajaga ja 28% patsientidest oli saanud > 3 varasemat vähiga seotud kirurgilist ravi (mediaan: 2,0; vahemikus 1 kuni 8); 59% patsientidest oli saanud vähemalt 1 kord eelnevalt vähivastast kiiritusravi (mediaan: 1,0; vahemikus 1 kuni 4).

Kõiki 138 patsienti raviti varem Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega ja 12% (16/138) patsientidest raviti varem nii vismodegiibi kui sonidegiibiga (eraldi raviliinidena). 84-st lokaalselt levinud basaalkrak-kartsinoomiga patsiendist katkestas ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega haiguse progresseerumise tõttu 71% (60/84) patsientidest, 38% (32/84) patsientidest katkestas ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega talumatuse tõttu ja 2% (2/84) katkestas üksnes ravivastuse puudumise tõttu. 54-st metastaatilise basaalkrak-kartsinoomiga patsiendist katkestas ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega haiguse progresseerumise tõttu 76% (41/54) patsientidest, 33% (18/54) patsientidest katkestas ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega talumatuse tõttu ja 6% (3/54) katkestas ravi üksnes ravivastuse puudumise tõttu. Uurijad võisid valida mitu põhjust, miks konkreetsel patsiendil oli katkestatud varasem ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoriga.

Efektiivsuse tulemused on tabelis 5.

Tabel 5. Uuringu 1620 efektiivsuse tulemused lokaalselt levinud ja metastaatilise basaalkrak-kartsinoomiga patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Lokaalselt levinud naha basaalkrak-kartsinoom	Metastaatiline naha basaalkrak-kartsinoom
	Tsemitplimab 350 mg iga 3 nädala järel	Tsemitplimab 350 mg iga 3 nädala järel
	N = 84	N = 54
	Sõltumatu keskne hinnang	Sõltumatu keskne hinnang
Parim üldine ravivastus (BOR)^{a, b, c}		
Objektiivne ravivastuse määr (ORR = CR + PR) (95% CI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	12 (22,2%) (12,0; 35,6)
Täieliku ravivastuse (CR) määr ^d (95% CI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Osalise ravivastuse (PR) määr	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Progresseeruva haiguse (PD) määr	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Ravivastuse kestus (DOR)	N = 27 ravivastusega	N = 12 ravivastusega
Mediaan ^e (kuud) (95% CI)	NR (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Vahemik (tähteldatud) (kuud)	2,1...36,8+	9,0...25,8+
Patsiendid ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud, % ^e (95% CI)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (100; 100)
Aeg ravivastuseni (TTR)	N = 27 ravivastusega	N = 12 ravivastusega
Mediaan (kuud) (Vahemik)	4,3 (2,1...21,4)	3,1 (2,0...10,5)

CI: usaldusintervall; +: tähistab pooleliolevat hindamist; NR: ei saavutatud; NE: ei ole hinnatav

^a. Jälgimise kestuse mediaan: lokaalselt levinud basaalkrakuline kartsinoom: 15,9 kuud, metastaatiline

- b. basaalkrak-kartsinoom: 8,4 kuud.
- b. Hõlmab 2 lokaalselt levinud basaalkrakulise kartsinoomiga patsienti, kes vastasid kaasamiskriteeriumitele ainuüksi kriteeriumi „Mitte parem kui stabiilne haigus (SD) pärast 9-kuulist ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega” alusel. Parima üldise ravivastuse tulemused sõltumatu keskse hinnangu alusel olid „Stabiilne haigus“ (SD) ühel patsiendil ja „Ei ole hinnatav“ (NE) ühel patsiendil.
- c. Hõlmab 3 metastaatilise basaalkrak-kartsinoomiga patsienti, kes vastasid kaasamiskriteeriumitele ainuüksi kriteeriumi „Mitte parem kui stabiilne haigus (SD) pärast 9-kuulist ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega” alusel. Parima üldise ravivastuse tulemused sõltumatu keskse hinnangu alusel olid „Osaline ravivastus“ (PR) ühel patsiendil ja „Stabiilne haigus“ (SD) kahel patsiendil.
- d. Lokaalselt levinud basaalkrak-kartsinoomiga patsientidel uuringus 1620 oli täieliku ravivastuse kinnitamiseks nõutav biopsia.
- e. Kaplani-Meieri hinnangu alusel.

Efektiivsus ja PD-L1 staatus

Kliinilist aktiivsust täheldati sõltumata kasvaja PD-L1 avaldumisest.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravi tsemitlimabi monoteraapiaga

Randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus 1624 hinnati tsemitlimabi efektiivsust ja ohutust võrreldes plaatinapõhise kombineeritud keemiaraviga lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes ei sobinud lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks, või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel kasvaja PD-L1 ekspressioon oli $\geq 50\%$, kasutades määramiseks uuringut PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Kokku kaasati uuringusse 710 patsienti.

Uuringust välistati patsiendid, kellel olid EGFR, ALK või ROS1 genoomse tuumori aberratsioonid, ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 ; haigusseisundid, mis vajasis süsteemset immunosupressiooni, ohjamata B-hepatiidi või C-hepatiidi või HIV infektsioon, anamneesis interstitsiaalne kopsuhaigus, kes ei olnud kunagi suitsetanud või kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab uuesti süsteemset ravi kahe aasta jooksul pärast eelnevat ravi. Peaaju metastaaside ravi oli lubatud ja patsiendid kaasati, kui nad olid adekvaatselt ravitud ja neuroloogiliselt naasnud algtasemele vähemalt kaks nädalat enne randomiseerimist. Stabiilsuse või ravivastuse radioloogilist kinnitamist ei nõutud.

Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogia (mitte-lamerakk või lamerakk) ja geograafilise piirkonna (Euroopa, Aasia või muu maailm) järgi. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama tsemitlimabi 350 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni 108 nädala jooksul või järgnevat uurija valitud plaatinapõhist kombineeritud keemiaravi 4...6 tsüklit: paklitaksel + tsisplatiin või karboplatiin; gemtsitabiin + tsisplatiin või karboplatiin; või pemetrekseed + tsisplatiin või karboplatiin, millele järgnes valikuliselt säilitusravi pemetrekseediga (seda raviskeemi ei soovitatud lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele).

Ravi tsemitlimabiga jätkus kuni RECIST 1.1 kriteeriumitel määratletud progresseeruva haiguseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kuni 108 nädalat. Patsientidel, kellel oli sõltumatu keskse hinnanguna RECIST 1.1 alusel määratletud progresseeruv haigus ravimisel tsemitlimabiga, lubati jätkata ravi tsemitlimabiga, lisades 4 tsüklit histoloogiaspetsiifilist keemiaravi, kuni täheldati edasist progresseerumist. Patsiente, kellel oli sõltumatu keskse hinnanguna RECIST 1.1 alusel määratletud progresseeruv haigus keemiaraviga, lubati ravida tsemitlimabiga kuni edasise progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kuni 108 nädalat. 203 patsiendist, kes olid randomiseeritud keemiaravi rühma ja kellel oli sõltumatu keskse hinnanguna RECIST 1.1 alusel määratletud progresseeruv haigus, viidi 150 (73,9%) patsienti üle ravile tsemitlimabiga. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) pimendatud sõltumatu keskse hinnanguna, kasutades RECIST 1.1. Peamine teisene tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (ORR).

710 patsiendi seas olid algtaseme näitajad järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (45% olid vanuses

65 aastat või eakamad), 85% mehed, 86% valgest rassist, ECOG sooritusvõime skoor 0 ja 1 vastavalt 27%-l ja 73%-l ning 12%-l anamneesis aju metastaasid. Haigust iseloomustati: lokaalselt levinud (16%), metastaatiline (84%), lamerakuline (44%) ja mitte-lamerakuline (56%).

Uuring näitas tsempiimabile randomiseeritud patsientide üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes keemiaraviga.

Efektiivsuse tulemused on tabelis 6, joonisel 2 ja joonisel 3.

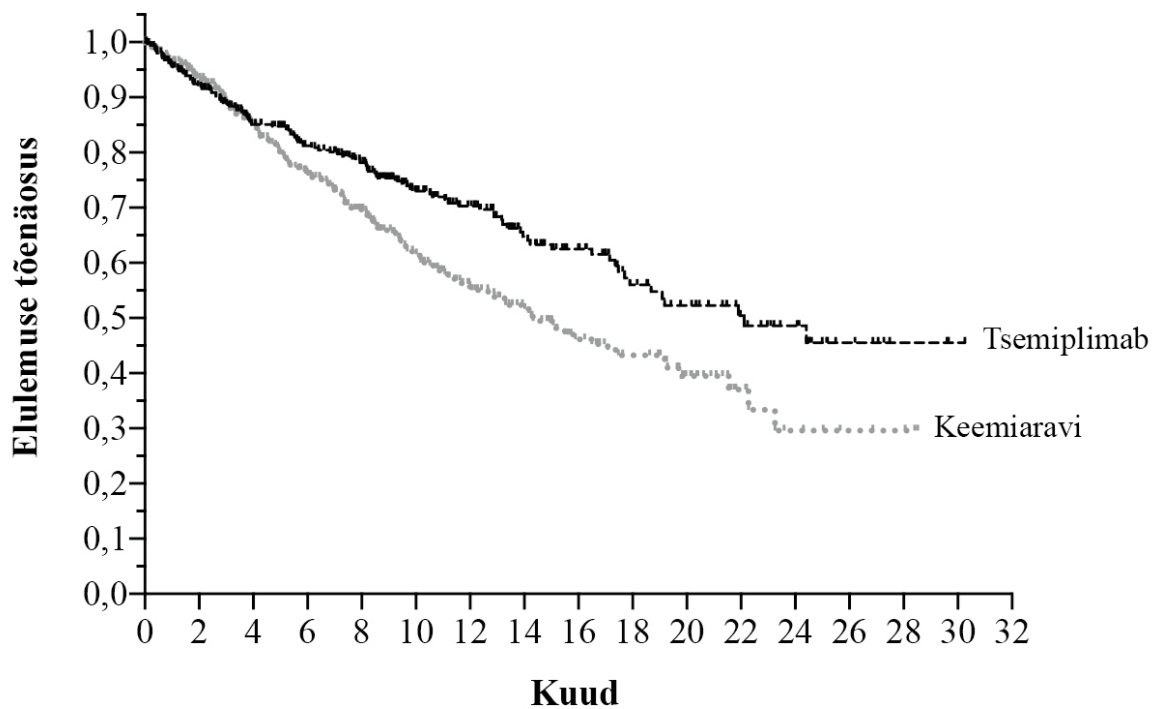
Tabel 6. Uuringu 1624 efektiivsuse tulemused mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitajad ^a	Tsempiimab 350 mg iga 3 nädala järel N = 356	Keemiaravi N = 354
Üldine elulemus (OS)		
Surmad, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-väärtus ^d	0,0022	
OS 12. kuul (95% CI) ^b	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Juhud, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS 12. kuul (95% CI) ^b	38% (32; 44)	7% (4; 11)
Objektiivne ravivastuse määr (%)^e		
ORR (95% CI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Täieliku ravivastuse (CR) määr	3,1	0,8
Osalise ravivastuse (PR) määr	33,4	19,8
Ravivastuse kestus		
	N = 130 ravivastusega	N = 73 ravivastusega
Mediaan (kuud) ^b	21,0	6,0
Vahemik (kuud)	(1,9+; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Patsiendid ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud, %	69%	41%

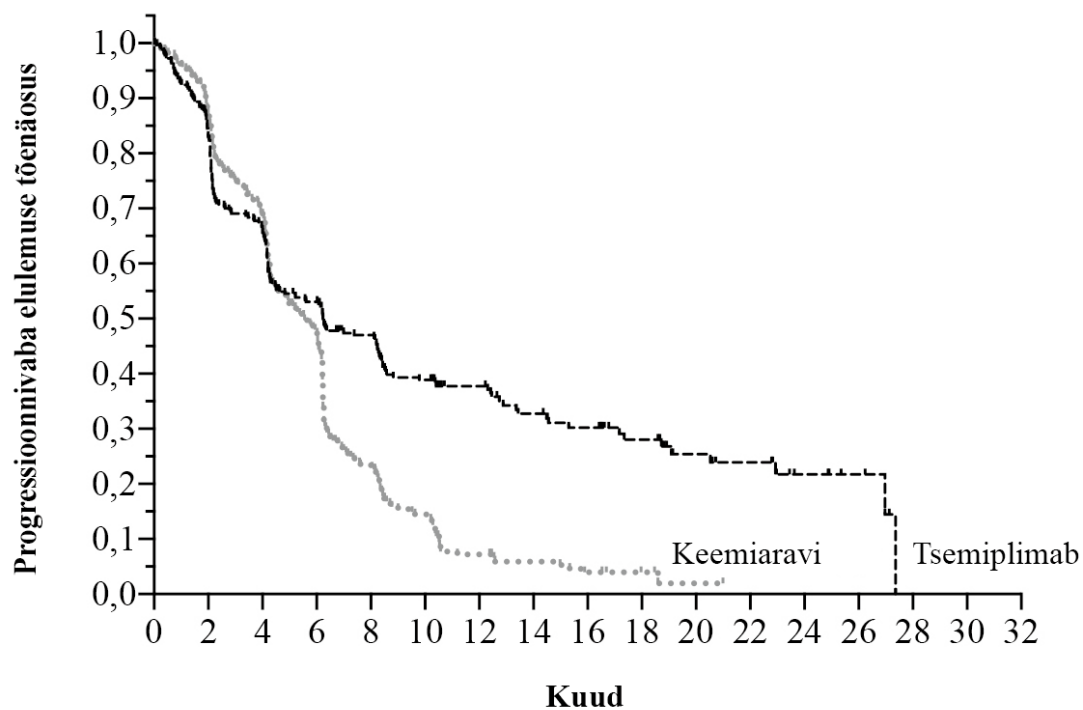
CI: usaldusintervall; NE: ei ole hinnatav; +: ravivastus püsib

- a. Jälgimise kestuse mediaan: tsempiimab: 13,1 kuud, keemiaravi: 13,1 kuud
- b. Hinnatuna Kaplani-Meieri meetodil
- c. Hinnatuna stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudeli alusel
- d. Hinnatuna kahepoolse p-väärtuse alusel
- e. Hinnatuna Clopperi-Pearsoni täpse usaldusvahemiku põhjal

Joonis 2. Üldine elulemus uuringus 1624 NSCLC-ga patsientidel



Joonis 3. Progressioonivaba elulemus uuringus 1624 NSCLC-ga patsientidel



Mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravi tsempiimabi ja platinapõhise keemiaravi kombinatsiooniga

Tsempiimabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga hinnati uuringus 16113, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime aktiivse kontrollrühmaga uuring 466-l lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil, kes ei sobinud lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks või kellel oli metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest ning kes ei olnud varem metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi süsteemset ravi saanud. Muude genoomsete kasvajaaberratsioonide kui EGFR, ALK või ROS1 suhtes testimine ei olnud uuringus 16113 osalemiseks kohustuslik.

Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel olid EGFR, ALK või ROS1 genoomsed kasvajaaberratsioonid; süsteemset immunosupressiivset ravi vajav haigusseisund; B-hepatiidi või C-hepatiidi aktiivne infektsioon, ravimata HIV või olemasolev või hiljutine süsteemset ravi vajav autoimmuunne haigus. Anamneesis peaaegu metastaasidega patsiendid olid uuringusse sobivad, kui nad olid saanud adekvaatset ravi ning neuroloogiline seisund oli taastunud ravieelsel tasemel vähemalt 2 nädalat enne randomiseerimist. Stabiilse haiguse või ravivastuse radioloogiline kinnitus ei olnud vajalik.

Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogia (mitte-lamerakuline või lamerakuline) ja PD-L1 ekspressiooni ($< 1\%$ või 1% kuni 49% või $\geq 50\%$) alusel vastavalt VENTANA PD-L1 (SP263) uuringumeetodile. Patsiendid randomiseeriti (2 : 1) saama kas 350 mg tsempiimabi intravenoosselt iga 3 nädala järel 108 nädala jooksul pluss platinapõhist keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul või platseebo intravenoosselt iga 3 nädala järel 108 nädala jooksul pluss platinapõhist keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul.

Ravi tsempiimabi või platseeboga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi määratletud progresseeruva haiguseni, mittevastuvõetava toksilisuseni või 108 nädalat. Keemiaravi tehti 4 tsükliks koos sellele järgneva pemetrekseedi säilitusraviga vastavalt kliinilisele näidustusele või kuni RECIST 1.1 järgi määratletud progresseeruva haiguseni või mittevastuvõetava toksilisuseni. Uuringus 16113 hõlmas keemiaravi karboplatiini või tsisplatiini kombinatsioonis paklitakseeli või pemetrekseediga koos kohustuslike pemetrekseedi säilitusravi skeemidega. Kasvaja staatust hinnati iga 9 nädala järel, alates 1. aasta 9. nädalast, ning iga 12 nädala järel alates 55. nädalast teise aasta kestel. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Põhilised teised tulemusnäitajad pimendatud sõltumatu keske hinnanguna, kasutades RECIST 1.1, olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR).

466 patsiendist 327-l (70%) ekspresseeris kasvaja PD-L1 ($\geq 1\%$ vähirakkudes). Neist 217 patsienti olid tsempiimabi ja keemiaravi rühmas ning 110 patsienti olid platseebo ja keemiaravi rühmas. Algtaseme tunnused 327 patsiendil, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$ vähirakkudes, olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (38% olid 65-aastased või vanemad), 83% olid mehed, 87% euroopiidsest rassist, ECOG sooritusvõime skooriga 0 ja 1 vastavalt 16% ja 83% ning 6%-l olid anamneesis peaaegu metastaasid; 51% patsientidest olid käesolevalt suitsetajad, 34% olid varem suitsetanud ning 15% ei olnud kunagi suitsetanud (vähem kui 100 sigaretti elu jooksul). Haigustunnused olid lokaalselt levinud (14%), metastaatiline (86%), lamerakuline histoloogia (45%) ja mitte-lamerakuline histoloogia (55%).

Uuringu üldpopulatsiooni esmane analüüs jälgimisperioodi mediaankestusega 16,4 kuud näitas statistiliselt olulist OS-i paranemist patsientidel, kes olid tsempiimabi ja keemiaravi kombinatsiooni rühma randomiseeritud, võrreldes platseebo ja keemiaravi kombinatsiooni rühma patsientidega.

Efektiivsuse tulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$ vähirakkudes, on esitatud tabelis 7, joonisel 4 ja joonisel 5.

Tabel 7. Efektiivsuse tulemused uuringus 16113 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (patsiendid, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq$ 1% vähirakkudes)^a

Tulemusnäitajad ^a	tsemitlimab ja keemiaravi N = 217	platseebo ja keemiaravi N = 110
Üldine elulemus (OS)		
Surmad, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Juhud, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Objektiivne ravivastuse määr (ORR) (%)		
ORR (95% CI) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Täieliku ravivastuse (CR) määr	2,8	0
Osalise ravivastuse (PR) määr	45,2	22,7
Ravivastuse kestus (DOR)		
Mediaan kuudes ^b (vahemik)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

CI: usaldusintervall; NE: ei ole hinnatav; +: ravivastus püsib (andmed seisuga 14. juuni 2021)

a. Jälgimise kestuse mediaan: tsemitlimab ja keemiaravi: 15,9 kuud, platseebo ja keemiaravi: 16,1 kuud

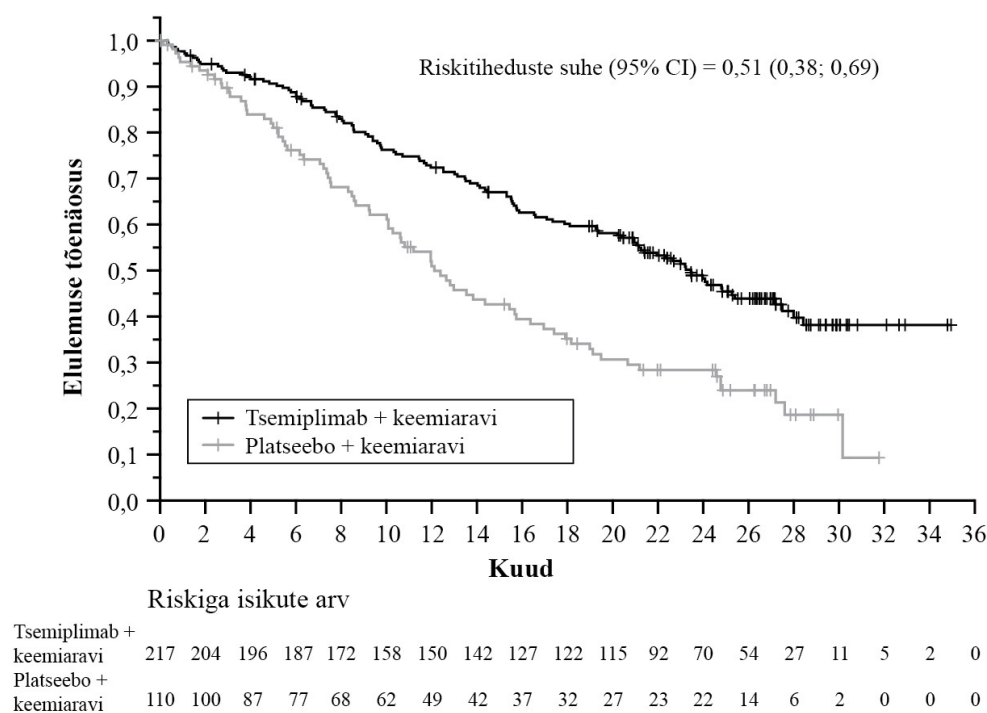
b. Põhineb Kaplani-Meieri meetodil

c. Hinnatuna stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudeli alusel

d. Clopperi-Pearsoni täpne usaldusvahemik

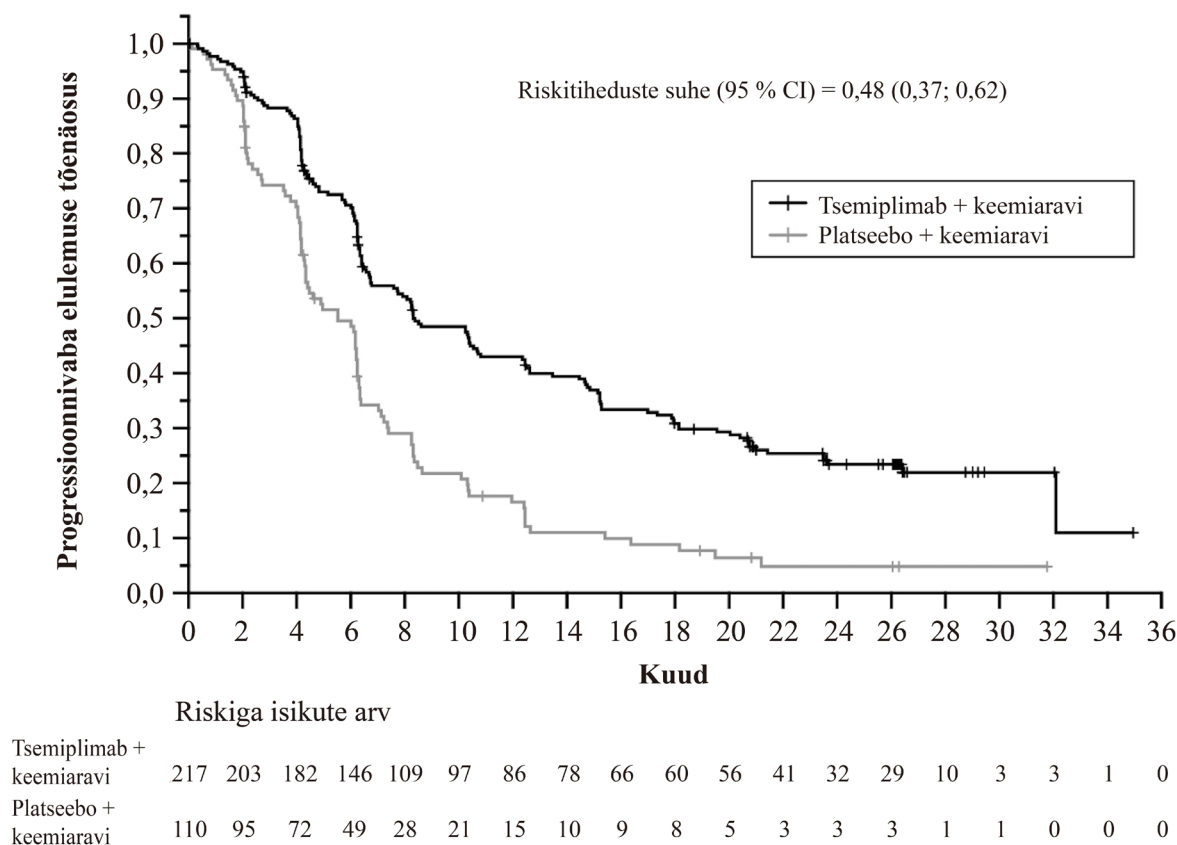
Eelnevalt määratletud lõplik analüüs näitas patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq$ 1% vähirakkudes ja kes randomiseeriti tsemitlimabi ja keemiaravi kombinatsiooni rühma, jälgimisperioodil mediaankestusega 27,9 kuud jätkuvalt kliiniliselt olulist kasu elulemusele ja progressioonivabale elulemusele võrreldes ainult keemiaraviga.

Joonis 4. OS uuringus 16113 NSCLC-ga patsientidel (patsiendid, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq$ 1% vähirakkudes) – (lõplik analüüs)^a



a. Põhineb lõplikul OS-i analüüsil (andmed seisuga 14. juuni 2022)

Joonis 5. PFS uuringus 16113 NSCLC-ga patsientidel (patsiendid, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$ vähirakkudes) – (lõplik analüüs)^a



^a. Põhineb lõplikul PFS-i analüüsil (andmed seisuga 14. juuni 2022)

Emakakaelavähk

Tsemiplimabi efektiivsust ja ohutust hinnati retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientidel, kelle kasvaja oli progresseerunud plaatinapõhise (koos bevatsizumabiga või ilma) keemiaravi ajal või järel, uuringus 1676. See oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring, kuhu patsiendid kaasati sõltumata kasvaja PD-L1 avaldumisest. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid vajanud süsteemset ravi immunosupressandiga autoimmuunhaiguse tõttu viie aasta jooksul, ja varem PD-1/PD-L1 vastast ravi saanud patsiendid.

Efektiivsusanalüüsi stratifikatsioonitegurid olid geograafiline piirkond (Põhja-Ameerika, Aasia, ülejäänud maailm) ja histoloogia [lamerakuline histoloogia (SCC), adenokartsinoom / adenoskvamoomne histoloogia (AC)]. Randomiseerimine stratifitseeriti ka selle alusel, kas patsient oli varem saanud ravi bevatsizumabiga või mitte, ning vastavalt nende ECOG sooritusvõime staatusele. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama kas 350 mg tsemiplimabi intravenoosselt iga 3 nädala järel või uurija valikul intravenoosset keemiaravi (pemetrekseed, topotekaan, irinotekaan, gemtsitabiin või vinorelbii) kuni 96 nädala jooksul.

Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, mittevastuvõetava toksilisuseni või plaanitud ravi lõpuni. Kasvajad hinnati esimesel 24 nädalal iga 6 nädala järel ning edasi iga 12 nädala järel. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) SCC- ja seejärel üldpopulatsioonis. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS), objektiivne ravivastuse määr (ORR) RECIST 1.1 alusel ning ravivastuse kestus (DOR) uurija hinnangul.

Vanuse mediaan oli 51 aastat (22 kuni 87 aastat); 63% olid valgest rassist, 29% Aasia päritolu, 3,5% mustast rassist; 49% saanud eelnevalt ravi bevatsizumabiga, 47%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0 ja 53%-l ECOG sooritusvõime skoor 1; 78%-l oli SCC ja 22%-l AC, 94%-l oli metastaatilise haigus; 57% oli varem saanud retsidiveeruva või metastaatilise haiguse tõttu 1 ravi ning 43% oli varem saanud retsidiveeruva või metastaatilise haiguse tõttu > 1 ravi. Esmases analüüsis oli üldpopulatsiooni jälgimisperioodi kestuse mediaan 18,2 kuud.

Võrreldes keemiaraviga täheldati tsemitlimabi puhul statistiliselt olulist OS-i paranemist nii SCC- kui ka üldpopulatsioonis.

Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 8, joonisel 6 ja joonisel 7.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemused uuringus 1676 emakakaelavähiga patsientidel

	Lamerakuline histoloogia (SCC) (N = 477)		Üldpopulatsioon (N = 608)	
Efektiivsuse tulemusnäitajad	tsemitlimab 350 mg iga 3 nädala järel (n = 239)	keemiaravi (n = 238)	tsemitlimab 350 mg iga 3 nädala järel (n = 304)	keemiaravi (n = 304)
Üldine elulemus (OS) ^a				
Surmad, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-väärtus ^d	0,00306		0,00011	
Progressioonivaba elulemus (PFS) ^a				
Juhud, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-väärtus ^d	0,00026		0,00048	
Objektiivne ravivastuse määr (%) ^a				
ORR (95% CI) ^c	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Ravivastuse kestus (DOR) ^a	N = 42	N = 16	N = 50	N = 19
Mediaan (kuud) ^b (95% CI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Jälgimise kestuse mediaan: 18,2 kuud. (Andmekogumise lõppkuupäev: 04. jaanuar 2021)

b. Hinnatuna Kaplani-Meieri meetodil.

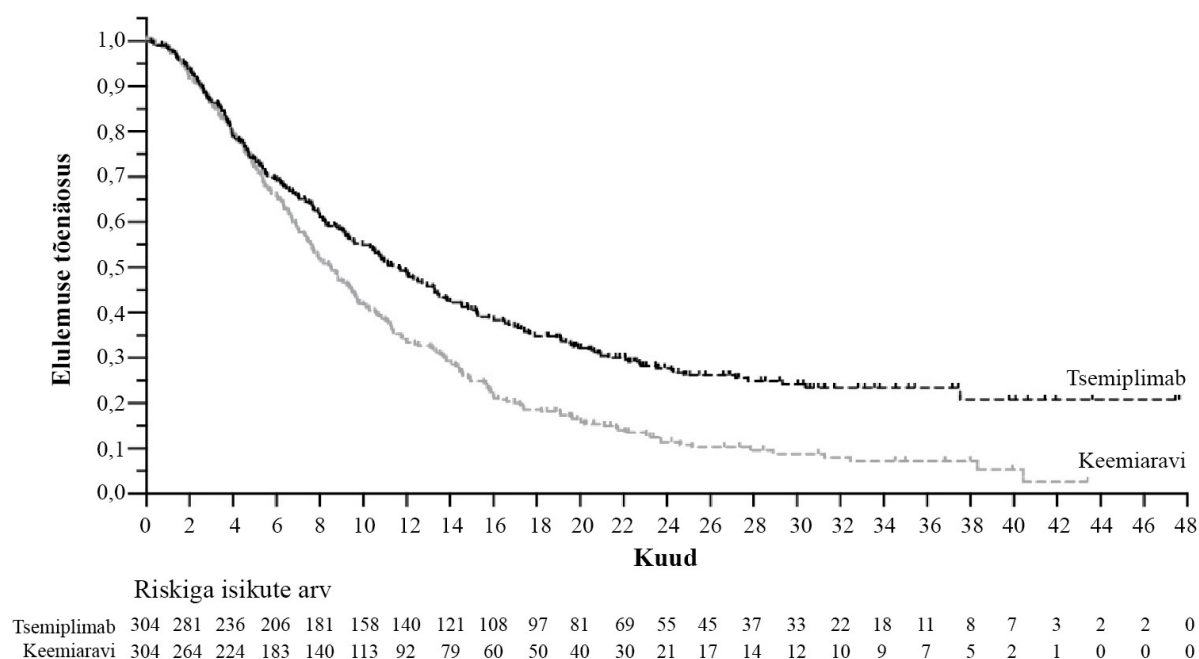
c. Hinnatuna histoloogia ja geograafilise piirkonna alusel stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudeli põhjal.

d. Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudel alusel (tsemitlimab vs. keemiaravi).

e. Hinnatuna Clopperi-Pearsoni täpse usaldusvahemiku põhjal.

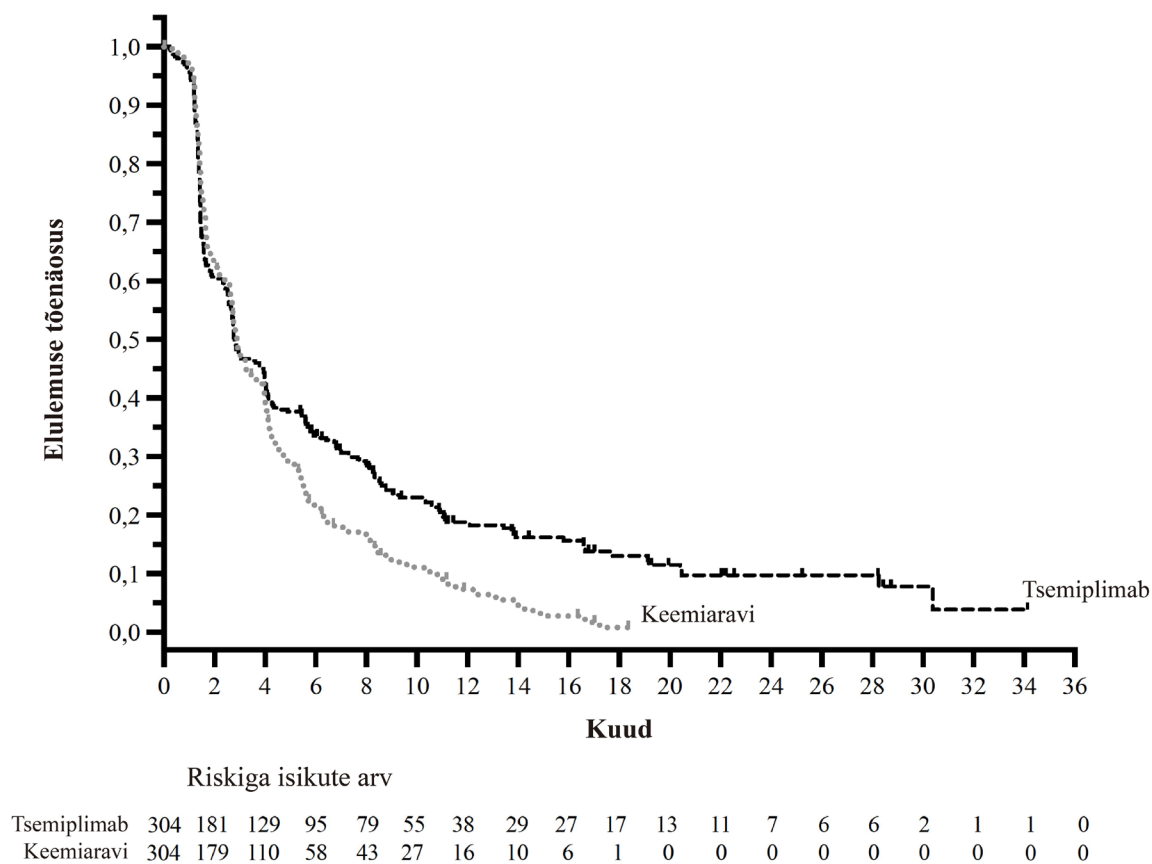
Ajakohastatud OS-i analüüsis (andmekogumise lõppkuupäev: 04. jaanuar 2022) jälgimisperioodi kestusega 30,2 kuud täheldati tsemitlimabi puhul jätkuvat kasu elulemusele võrreldes keemiaraviga (riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR): 0,66; 95% CI [0,55; 0,79]) (vt joonis 6).

Joonis 6. OS uuringus 1676 emakakaelavähiga patsientidel – üldpopulatsioon (ajakohastatud analüüs)^a



^a. Põhineb aasta pärast esmast analüüsi läbi viidud ajakohastatud OS-i analüüsi tulemustel.

Joonis 7. PFS uuringus 1676 emakakaelavähiga patsientidel – üldpopulatsioon (esmane analüüs)



Alamrühmade analüüsid:

Üldise elulemuse alamrühma analüüsis histoloogilise leiu alusel, mis põhines ajakohastatud uurimuslikul OS-i analüüsil, oli SCC-rühma HR 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85) ja AC-rühma HR oli 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81).

Alamrühmades viidi läbi elulemuse uurimuslik analüüs PD-L1 kasvajakarakkude (*tumour cells*, TC) avaldumise järgi, kasutades kliinilise uuringu analüüsimeetodit (VENTANA PD-L1 SP263 test). 42%-l uuringusse kaasatud 608 patsiendist olid olemas proovimaterjalid, mida testiti PD-L1 suhtes. Neist proovidest 64% puhul oli PD-L1 $\geq 1\%$ ja 36% puhul oli PD-L1 $< 1\%$. Ajakohastatud uurimuslikus OS-i analüüsis jälgimisperioodi kestusega 30,2 kuud oli PD-L1 $\geq 1\%$ rühma HR 0,70 (95% CI: 0,48; 1,01) ja PD-L1 $< 1\%$ rühma HR oli 0,85 (95% CI: 0,53; 1,36).

Eakad

Monoteraapia

Kliinilistes uuringutes tsemitlimabi monoteraapiaga ravitud 1281 patsiendist oli 52,2% (669/1281) vanuses vähem kui 65 aastat, 25,9% (332/1281) vanuses 65 kuni vähem kui 75 aastat ja 21,9% (280/1281) vanuses 75 aastat või eakamad.

Eakate ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud efektiivsuses üldisi erinevusi. 65-aastastel ja eakamatel patsientidel oli tendents tõsiste kõrvaltoimete suuremale esinemissagedusele ja ravi katkestamistele kõrvaltoimete tõttu võrreldes alla 65-aastaste patsientidega, kes said ravi tsemitlimabi monoteraapiaga.

Kombinatsioonravi

Kokku 312 patsiendist, kes said ravi tsemitlimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga, olid 59% (184/312) nooremad kui 65-aastased, 35,3% (110/312) olid 65-aastased kuni vähem kui 75-aastased ning 5,8% (18/312) olid 75-aastased või vanemad.

Üldiselt ei täheldatud ohutuse ja efektiivsuse erinevusi eakatel ja noorematel patsientidel, kes said ravi tsemitlimabi ja platinapõhise keemiaravi kombinatsiooniga.

Lapsed

Tsemitlimabi efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat hinnati 57-l retsidiveerunud või refraktaarse soliidtuumori ja kesknärvisüsteemi tuumoriga, esmaselt diagnoositud difuusse sisemise ajusilla glioomi (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), esmaselt diagnoositud kõrge pahaloolumulisusega glioomi (*high-grade glioma*, HGG) või retsidiveerunud kõrge pahaloolumulisusega glioomiga lapsel ja noorel täiskasvanud patsiendil uuringus 1690. See avatud mitmekeskuseline uuring koosnes kahest paralleelselt läbiviidud faasist: I faasist ja efektiivsuse faasist.

I faasis hinnati tsemitlimabi monoteraapia ohutust ja farmakokineetikat 25 patsiendil (0 aastast kuni alla 18 aastani): 8-l retsidiveerunud või refraktaarse soliidtuumoriga ja 17-l retsidiveerunud või refraktaarse kesknärvisüsteemi tuumoriga patsiendil. Kuuteistkümmele soliidtuumoriga või kesknärvisüsteemi tuumoriga patsiendile manustati tsemitlimabi annuses 3 mg/kg ja üheksale kesknärvisüsteemi tuumoriga patsiendile annuses 4,5 mg/kg iga 2 nädala järel. Efektiivsuse faasis hinnati tsemitlimabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis kiiritusraviga 32-l kesknärvisüsteemi tuumoriga patsiendil (3...25 aastat): 11-l esmaselt diagnoositud difuusse sisemise ajusilla glioomiga, 12-l esmaselt diagnoositud kõrge pahaloolumulisusega glioomiga ja 9-l retsidiveerunud kõrge pahaloolumulisusega glioomiga patsiendil. Kõik vähemalt 12-aastased patsiendid said tsemitlimabi annuses 3 mg/kg ja 3-aastased kuni alla 12-aastased patsiendid said tsemitlimabi annuses 4,5 mg/kg iga 2 nädala järel. Tsemitlimabi manustati 30-minutilise intravenoosse infusiooni teel.

Tsemitlimabi efektiivsust kombinatsioonis kiiritusraviga uuritud populatsioonides kindlaks ei tehtud, kuna OS-i või PFS-i paranemist varasemate andmete alusel ei leitud.

Uusi riske ega ohutussignaale ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosse tsemitplimabiga ravitud 1063 erinevate soliidtuumoritega patsiendi kohta kogutud kontsentratsioonide andmeid kombineeriti populatsiooni farmakokineetilises analüüsis.

Annusega 350 mg iga 3 nädala järel oli tsemitplimabi keskmine tasakaalukontsentratsioon vahemikus C_{trough} 59 mg/l ja kontsentratsioon infusiooni lõpus (C_{max}) 171 mg/l. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse pärast ligikaudu 4 ravikuud.

Soliidtuumoritega patsientidel oli tsemitplimabi süsteemne saadavus tasakaalukontsentratsioonil annustega 350 mg iga 3 nädala järel ja 3 mg/kg iga 2 nädala järel sarnane.

Kõrge riskiga naha lamerakk-kartsinoomiga patsientide kohta genereeriti keskmised simuleeritud kontsentratsioonid, kasutades uuendatud populatsiooni farmakokineetika mudelit ja 1000 virtuaalset patsienti raviskeemi kohta. Nendel patsientidel, kes said 350 mg iga 3 nädala järel 12 nädala jooksul, millele järgnes 700 mg iga 6 nädala järel veel 36 nädala jooksul, olid keskmised tsemitplimabi kontsentratsioonid tasakaalukontsentratsioonil vahemikus C_{trough} 52,5 mg/l kuni kontsentratsioon infusiooni lõpus (C_{max}) 233 mg/l, samas kui annusega 350 mg iga 3 nädala järel 48 nädala jooksul olid keskmised tsemitplimabi kontsentratsioonid tasakaalukontsentratsioonil vahemikus C_{trough} 66,3 mg/l kuni kontsentratsioon infusiooni lõpus (C_{max}) 154 mg/l.

Imendumine

Tsemitplimab manustatakse intravenoosselt ja on seega täielikult biosaadav.

Jaotumine

Tsemitplimab jaotub peamiselt vaskulaarses süsteemis, jaotusruumalaga püsikontsentratsioonil (V_{ss}) 5,9 liitrit. T_{max} mediaan tekib 30-minutilise infusiooni lõpus.

Biotransformatsioon

Spetsiifilisi metabolismi uuringuid ei ole läbi viidud, sest tsemitplimab on valk. Eeldatavalt laguneb tsemitplimab väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Annustega 1 mg/kg kuni 10 mg/kg iga 2 nädala järel on tsemitplimabi kliirens lineaarne. Tsemitplimabi kliirens pärast esimest annust on ligikaudu 0,25 l ööpäevas. Üldkliirens näib aja jooksul vähenevat ligikaudu 11%, mille tulemusena on kliirens tasakaalukontsentratsioonil (CL_{ss}) 0,22 l ööpäevas; kliirensi vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Annustamisintervallide vaheline poolväärtusaeg tasakaalukontsentratsioonil on 22 ööpäeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annustega 1 mg/kg kuni 10 mg/kg iga 2 nädala järel oli tsemitplimabi farmakokineetika lineaarne ja annusega proportsionaalne, mis viitab süsteemse sihtmärgi vahendatud raja küllastumisele.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitab, et järgmistel teguritel ei ole kliiniliselt olulist mõju tsemitplimabi süsteemsele saadavusele: vanus, sugu, kehakaal, rass, vähi tüüp, albumiini tase, neerukahjustus ja kerge kuni mõõdukas maksakahjustus.

Lapsed

Farmakokineetikat lastel hinnati uuendatud populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel, mis sisaldas 1227 erinevate soliidtuumoritega täiskasvanud patsiendi farmakokineetika andmeid, kes said intravenoosselt tsemitplimabi monoteraapiana, ning kelle andmed liideti 55 lapse kuni noore täiskasvanud patsiendi (vanuses 1...24 aastat) farmakokineetika andmetega, kellele manustati tsemitplimabi intravenoosselt annuses 3 mg/kg või 4,5 mg/kg iga 2 nädala järel koos kiiritusraviga või ilma. Ekspositsioon lastel oli võrreldav täiskasvanute ekspositsiooniga, kes said tsemitplimabi intravenoosselt annuses 350 mg iga 3 nädala järel. Lastel vanuses 0 aastat kuni alla 12 aasta, kellele

manustati 4,5 mg/kg iga 2 nädala järel, olid ekspositsioonid veidi suurenenud. Kokkuvõttes oli kõigil lastel eeldatava madalaima $C_{\text{trough,ss}}$ mediaan ja kõrgeim $C_{\text{max,ss}}$ täiskasvanud patsientidel täheldatud mõõtmistulemuste vahemikus, kes said intravenooselt 350 mg iga 3 nädala järel.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju tsemitlimabi süsteemsele saadavusele hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis kerge (kreatiniini kliirens 60 ml/min kuni 89 ml/min; n = 396), mõõduka (kreatiniini kliirens 30 ml/min kuni 59 ml/min; n = 166) või raske (kreatiniini kliirens 15 ml/min kuni 29 ml/min; n = 7) neerukahjustusega patsientidel. Neerukahjustusega ja normaalse neerutalitlusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi tsemitlimabi süsteemses saadavuses. Tsemitlimabi ei ole uuritud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 21 ml/min (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju tsemitlimabi süsteemsele saadavusele hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis kerge maksakahjustusega (üldbilirubiini tase > 1,0...1,5 korda üle normväärtuse ülempiiri ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) mis tahes suurenemine) patsientidel (n = 22) ning mõõduka maksakahjustusega (üldbilirubiin > 1,5 korda üle normväärtuse ülempiiri kuni 3,0 korda üle normväärtuse ülempiiri) ja mis tahes ASAT-iga patsientidel (n = 3), kellel ei olnud kliiniliselt olulisi erinevusi tsemitlimabi süsteemses saadavuses võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega. Tsemitlimabi kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidele annustamise soovitamiseks on andmed ebapiisavad (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsemitlimabi kartsinogeense või genotoksilise potentsiaali kontrollimiseks ei ole uuringuid läbi viidud. Reproduktsoonikatseid loomadel ei ole tsemitlimabiga läbi viidud (vt lõik 4.6). Kirjanduses on kirjeldatud, et PD-1/PD-L1 signaalrajal on roll raseduse säilitamisel, hoides alal immunoloogilist taluvust, ja uuringud on näidanud, et PD-1 retseptori blokeerimine põhjustab raseduse enneaegse katkemise. Spontaansete abortide ja/või resorptsiooni suurenemist PD-L1 avaldumise piiranguga (väljalülitamine või anti-PD1/PD-L1 monoklonaalsed antikehad) loomadel on näidatud nii hiirtel kui ka ahvidel. Neil loomaliikidel on inimestele sarnane ema-loote vastasmõju.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Proliin
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Pärast avamist

Pärast avamist tuleb ravim kohe lahjendada ja manustada (juhiseid ravimi manustamiseelse lahjendamise kohta vt lõik 6.6).

Pärast infusioonilahuse valmistamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahjendatud lahust ei manustata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud järgmistes tingimustes:

- toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 8 tundi alates infusioonilahuse valmistamisest kuni infusiooni lõpuni;
või
- külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 10 päeva alates infusioonilahuse valmistamisest kuni infusiooni lõpuni. Lahjendatud lahusel tuleb lasta enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

LIBTAYO on saadaval 10 ml läbipaistvas I tüüpi klaasist viaalis, millel on *FluroTec* kattekihiga hall klorobutüülist punnkork ja äratõmmatava kattega kaas.

Igas karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevalmistamine ja manustamine

- Enne manustamist kontrollige ravimit visuaalselt, et ei oleks nähtavaid osakesi ja värvimuutusi. LIBTAYO on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis võib vähesel määral sisaldada poolläbipaistvaid või valgeid osakesi.
- Hävitage viaal, kui lahus on hägune, muutnud värvi või sisaldab lisaks vähestele poolläbipaistvatele või valgetele osakestele muid võõrosakesi.
- Ärge loksutage viaali.
- Tõmmake LIBTAYO viaalist välja 7 ml (350 mg) kontsentraati ja lisage see intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust. Lahjendatud lahust tuleb segada infusioonikotti õrnalt ümber pöörates. Ärge loksutage lahust. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 20 mg/ml. Kasutage 700 mg annuste korral 2 viaali.
- LIBTAYO't manustatakse veenisisesel infusioonina 30 minuti jooksul läbi infusioonisüsteemi, mis sisaldab steriilset mittepirogeenset madala valguseonduvusega süsteemisest või lisafiltrit (ava läbimõõduga 0,2...5 mikronit).
- Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi manustada teisi ravimeid.

LIBTAYO on ainult ühekordseks manustamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1376/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. juuni 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ameerika Ühendriigid

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne LIBTAYO turuletoomist igas liikmesriigis kooskõlastama riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja vormi, k.a teabe edastamise vahendid, levitamise viisid ja programmi mis tahes teised aspektid.

Igas liikmesriigis, kus LIBTAYO't turustatakse, peab müügiloa hoidja tagama, et kõik tervishoiuspetsialistid, kes eeldatavasti LIBTAYO't määravad, ja patsiendid või nende hooldajad, kes LIBTAYO't kasutavad, varustatakse järgnevate koolitusmaterjalidega:

- **Patsiendikaart**

- **Patsiendikaart** peab sisaldama järgmisi olulisi elemente.
 - Hoiatusteade tervishoiutöötajatele, kes ravivad patsienti ükskõik millal, k.a erakorralised seisundid, et patsienti ravitakse LIBTAYO'ga.
 - Immuunvahendatud kõrvaltoimete (pneumoniit, koliit, hepatiit, endokrinopaatiaid, immuunvahendatud naha kõrvaltoimed, nefriit ja teised immuunvahendatud kõrvaltoimed) ja infusioonist tingitud reaktsioonide peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldused ning raviarsti teavitamise olulisus kohe, kui sümptomid tekivad.
 - LIBTAYO määranud arsti kontaktandmed.
 - On tähtis vältida mis tahes sümptomite iseravimist ilma esmalt tervishoiutöötajaga konsulteerimata.
 - On tähtis, et patsiendikaarti kantakse alati kaasas ja näidatakse igal arstivastuvõtul kõigile tervishoiutöötajatele, kes ei ole seda ravimit määranud (nt vältimatut abi osutavad tervishoiutöötajad).
 - Meeldetuletus, et kõikidest teadaolevatest või kahtlustatavatest ravimi kõrvaltoimetest saab teatada ka kohalikule riiklikule asutusele.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIBTAYO 350 mg infusioonilahuse kontsentraat
tsemitlimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 50 mg tsemitlimabi.
Üks viaal sisaldab 350 mg tsemitlimabi 7 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, proliin, polüsorbaat 80, sahharoos ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat
350 mg/7 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1376/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LIBTAYO 350 mg steriilne kontsentraat
tsemiplimab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

350 mg/7 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

LIBTAYO 350 mg infusioonilahuse kontsentraat tsemlimab (*cemiplimabum*)

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Ravi ajal on oluline kanda kaasas patsiendikaarti.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LIBTAYO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LIBTAYO teile manustamist
3. Kuidas teile LIBTAYO't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LIBTAYO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on LIBTAYO ja milleks seda kasutatakse

LIBTAYO on kasvajavastane ravim, mille toimeaine on monoklonaalne antikeha tsemlimab.

LIBTAYO't kasutatakse täiskasvanutel, et ravida:

- teatud tüüpi nahavähki, mida nimetatakse kaugelearenenud naha lamerakk-kartsinoomiks;
- teatud tüüpi nahavähki, mida nimetatakse kaugelearenenud basaalarakk-kartsinoomiks ja mille puhul olete saanud ravi Hedgehog'i signaalraja inhibiitoriga ning see ravi ei toiminud hästi või ei olnud hästi talutav;
- teatud tüüpi kopsuvähki, mida nimetatakse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiks;
- teatud tüüpi vähki, mida nimetatakse emakakaelavähiks ja mis on keemiaravi ajal või järel halvenenud.

LIBTAYO't kasutatakse pärast operatsiooni naha lamerakk-kartsinoomi eemaldamiseks, et vältida vähi tagasitulekut (adjuvantravi).

LIBTAYO't võidakse teile manustada kombinatsioonis keemiaraviga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks. On tähtis lugeda ka teie keemiaravi ravimite pakendi infolehti. Kui teil on mis tahes küsimusi nende ravimite kohta, pidage nõu oma arstiga.

LIBTAYO aitab teie immuunsüsteemil vähiga võidelda.

2. Mida on vaja teada enne LIBTAYO teile manustamist

LIBTAYO't ei tohi teile manustada

- kui olete tsemlimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline või te ei ole selles kindel, pidage enne LIBTAYO saamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LIBTAYO saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega

- kui teil on autoimmuunhaigus (seisund, mille puhul organism ründab oma rakke);
- kui teile on siiratud organ, teile on siiratud või plaanis siirata luuüdi teiselt isikult (allogeensete vere loome tüvirakkude siirdamine);
- kui teie kopsud on haiged või teil on hingamisprobleeme;
- kui teie maks on haige;
- kui teie neerud on haiged;
- kui teil on suhkurtõbi;
- kui teil on mõni teine haigus.

LIBTAYO mõjutab teie immuunsüsteemi. See võib põhjustada mõningates kehaosades põletikku. Teil võib olla nende kõrvaltoimete tekkimise risk suurem, kui teil juba on autoimmuunhaigus (seisund, mille puhul organism ründab oma rakke). Samuti võivad teil tekkida autoimmuunhaiguse sagedad ägenemised, mis enamikul juhtudel on kerged.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta või te pole selles kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega enne, kui teile manustatakse LIBTAYO't.

Jälgige kõrvaltoimeid

LIBTAYO võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, millest peate oma arsti kohe teavitama.

Kõrvaltoimed võivad tekkida igal ajal ravi vältel või isegi pärast teie ravi lõppu. Teil võib samaaegselt tekkida enam kui üks kõrvaltoime.

Nende tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

- nahaprobleemid;
- kopsuprobleemid (pneumoniit);
- sooleprobleemid (koliit);
- maksaprobleemid (hepatiit);
- sisenõrenäärmete probleemid – eriti kilpnäärme, ajuripatsi (hüpofüüsi), neerupealiste ja kõhunäärme probleemid;
- 1. tüüpi suhkurtõbi, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõvest tingitud hape veres);
- neeruprobleemid (nefriit ja neerupuudulikkus);
- kesknärvisüsteemi probleemid (näiteks meningiit);
- infusioonist tingitud reaktsioonid;
- lihaste probleemid (lihaste põletik ehk müosiit);
- südamelihase põletik (müokardiit);
- haigus, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju muidu normaalseid infektsiooniga võitlevaid rakkusid, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks ja mis võivad põhjustada mitmesuguseid sümptomeid (hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos) (vt nähtude ja sümptomite loetelu lõigus „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kõhunäärme põletik, millega võib kaasneda kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine (pankreatiit);
- probleemid mujal teie organismis (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Jälgige end kõikide loetletud kõrvaltoimete suhtes ravi ajal LIBTAYO'ga. Vaadake infolehe lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“. Kui teil on mõni neist kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma arsti. Raskemate kõrvaltoimete peatamiseks ja sümptomite vähendamiseks võib arst määrata teile täiendavaid ravimeid. Teie arst võib ka teie järgmise LIBTAYO annuse edasi lükata või ravi lõpetada.

Lapsed ja noorukid

LIBTAYO't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

Muud ravimid ja LIBTAYO

Teatage oma arstile, kui te võtate, või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on teavitada oma arsti, kui te kasutate või olete kunagi kasutanud mõnda järgmistest

ravimitest:

- vähivastane ravim nimega idelalisiin;
- ravimid, mis nõrgestavad immuunsüsteemi, näiteks kortikosteroidid nagu prednisoon. Need ravimid võivad mõjutada LIBTAYO toimet. Arst võib teile siiski määrata kortikosteroidide ravi ajal LIBTAYO'ga, et vähendada LIBTAYO kõrvaltoimeid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.

- LIBTAYO võib kahjustada teie sündimata last.
- Teavitage kohe oma arsti, kui te rasestute ravi ajal LIBTAYO'ga.
- Kui te olete rasestumisvõimeline, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit, et rasestumist ära hoida:
 - ravi ajal LIBTAYO'ga ja
 - vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.
- Rääkige oma arstiga rasestumisvastastest meetoditest, mida peate kasutama sellel ajal.

Imetamine

- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage nõu oma arstiga, enne kui teile manustatakse seda ravimit.
- Ärge imetage, kuni teid ravitakse LIBTAYO'ga, ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.
- Ei ole teada, kas LIBTAYO eritub teie rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

LIBTAYO ei mõjuta või mõjutab kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui te tunnete end väsinuna, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid enne, kui tunnete end paremini.

Libtayo sisaldab proliini

Ravim sisaldab 105 mg proliini ühes 7 ml viaalis, mis vastab 15 mg/ml. Proliin võib olla kahjulik patsientidele, kellel on hüperprolineemia, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral proliin koguneb organismi. Kui teil on hüperprolineemia, ärge kasutage seda ravimit ilma arsti soovituseta.

Libtayo sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 14 mg polüsorbaat 80 ühes 7 ml viaalis, mis vastab 2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas teile LIBTAYO't manustatakse

- LIBTAYO't manustatakse teile haiglas või kliinikus vähiravis kogenud arsti järelevalve all.
- LIBTAYO't manustatakse veeni tilgutades (intravenoosne infusioon).
- Infusioon kestab ligikaudu 30 minutit.

Kui palju ravimit teile manustatakse

LIBTAYO't manustatakse tavaliselt annuses 350 mg iga 3 nädala järel.

Kui seda manustatakse selleks, et vältida naha lamerakk-kartsinoomi tagasitulekut pärast operatsiooni, võib ravi manustada 350 mg iga 3 nädala järel 48 nädala jooksul või 350 mg iga 3 nädala järel 12 nädala jooksul, millele järgneb 700 mg iga 6 nädala järel, kokku 48 nädalat.

Teie arst otsustab, kui palju LIBTAYO't teile manustatakse ja kui palju ravikuure te vajate.

Teie arst kontrollib ravi ajal teie verenäitajaid teatud kõrvaltoimete suhtes.

Kui te unustate arstivisiidi

Helistage esimesel võimalusel oma arstile, et kokku leppida uus vastuvõtuaeg. Väga oluline on, et te ei jäta selle ravimi annust vahele.

Kui te lõpetate LIBTAYO kasutamise

Ärge lõpetage LIBTAYO kasutamist arstiga nõu pidamata, sest ravi lõpetamine võib ravimi toime peatada.

Patsiendikaart

Pakendi infolehes toodud teave on leitav patsiendikaardilt, mille arst teile andis. Oluline on patsiendikaart alal hoida ja näidata seda oma partnerile või hooldajatele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst arutab neid teiega ja selgitab teie ravi riske ja kasu.

LIBTAYO mõjutab teie immuunsüsteemi ja võib põhjustada teie organismis põletikku (vt lõigus 2 „Jälgige kõrvaltoimeid“ loetletud kõrvaltoimed). Põletik võib teie keha tõsiselt kahjustada ning võib vajada ravi või ravi lõpetamist LIBTAYO'ga. Mõned põletikulised seisundid võivad põhjustada ka surma.

Otsige viivitamata arstiabi, kui teil on mis tahes järgmised nähud või sümptomid või kui need süvenevad:

- **Nahaprobleemid**, näiteks lööve või sügelus, villid nahal või haavandid suus või mujal limaskestadel.
- **Kopsuprobleemid (pneumoniit)**, näiteks uus või süvenev köha, hingeldus või valu rindkeres.
- **Sooleprobleemid (koliit)**, näiteks sage kõhulahtisus, tihti koos vere või limaga, tavapärasest sagedam roojamine, must või tõrvalaadne väljaheide ja tugev kõhuvalu või -hellus.
- **Maksaprobleemid (hepatiit)**, näiteks naha või silmavalgete kollasus, tugev iiveldus või oksendamine, valu kõhu paremas pooles, unisus, tume uriin (tee värvusega), veritsus või normaalsest kergemini tekkivad verevalumid ja tavalisest tagasihoidlikum näljatunne.
- **Sisenõrenäärmete probleemid**, näiteks püsiv peavalu või ebataoline peavalu, kiire südame löögisagedus, liighigistamine, tavapärasest tugevam külma- või kuumatunne, tugev väsimus, pearinglus või minestamine, kehakaalu tõus või langus, tavalisest suurem näljatunne või janu, juuste väljalangemine, kõhukinnisus, hääle muutumine madalamaks, väga madal vererõhk, tavalisest sagedasem urineerimine, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, meeleolu või käitumise muutused (näiteks suguiha vähenemine, ärrituvus või unustamine).
- **1. tüüpi suhkurtõve või diabeetilise ketoatsidoosi sümptomid**, näiteks tavalisest suurem näljatunne või janu, sagedasem urineerimine, kehakaalu langus, väsimus või iiveldus, kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebataoline unisus, magusalt lõhnav hingeõhk, magus või metalli maitse suus, uriini või higi tavalisest erinev lõhn.
- **Neeruprobleemid (nefriit ja neerupuudulikkus)**, näiteks tavalisest harvem urineerimine, veri uriinis, pahklude turse ja normaalsest väiksem näljatunne.
- **Infusioonist tingitud reaktsioonid (võivad mõnikord olla rasked või eluohtlikud)**, näiteks külmavärinad, vappkülm või palavik, sügelus või lööve, näoõhetus või turse, hingeldus või vilistav hingamine, pearinglus või minestamise tunne ning kaela- või seljavalu, iiveldus, oksendamine või kõhuvalu.
- **Probleemid mujal teie organismis**, näiteks:
 - **närvisüsteemi probleemid**, näiteks peavalu või kaela kangus, palavik, väsimuse- või nõrkusetunne, külmavärinad, oksendamine, segasus, mäluprobleemid või unisus, krambihood; asjade nägemine või kuulmine, mida tegelikult ei ole olemas (hallutsinatsioonid), tugev lihasnõrkus, käte või jalgade kipitus, tuimus, nõrkus või

- põletav valu, jäsemete halvatus;
- **lihaste ja liigeste probleemid**, näiteks liigeste valu või turse, lihaste valu, nõrkus või jäikus;
- **silmade probleemid**, näiteks nägemise muutused, valu või punetus silmades, valgustundlikkus;
- **südame ja veresoonekonna probleemid**, näiteks südame löögisageduse muutused, kiire südamerütm, südamelöökide vahelejäämise või südamekloppimise tunne, valu rindkeres, õhupuudus;
- **muud**: mitmete kehapiirkondade kuivus, mis võib hõlmata suud, silmi, nina, kurku ja naha pealiskihet, naha verevalumid või veritsus, suurenenud maks ja/või põrn, lümfisõlmede suurenemine.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes ainult tsemitolimabiga ravitud patsientidel:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- väsimustunne;
- lihase- või luuvalu;
- lööve;
- kõhulahtisus (vedel väljaheide);
- vere punaliblede arvu vähenemine;
- iiveldus;
- näljatunde vähenemine;
- sügelus;
- kõhukinnisus;
- köha;
- kõhuvalu;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- oksendamine;
- õhupuudus;
- palavik;
- kuseteede infektsioon;
- peavalu;
- turse (ödeem);
- kilpnäärme probleemid (hüpertüreos ja hüpotüreos);
- kõrge vererõhk;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- paksenenud, ketendavad või koorikuga nahalaigud (aktiivne keratoos);
- köha, kopsupõletik;
- infusioonist tingitud reaktsioonid;
- maksapõletik;
- soolepõletik (kõhulahtisus, tavapärasest sagedam roojamine, must või tõrvavärvi väljaheide, tugev kõhuvalu või -hellus);
- põletik suus;
- normist erinevad neerutalitluse laboratoorsed näitajad;
- närvipõletik, mis põhjustab käte või jalgade kipitust, tuimust, nõrkust või põletavat valu;
- neerupõletik.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- liigese valu, turse, polüartriit ja vedelikukogum liigeses;
- naha verevalumid või veritsus;
- kilpnäärmepõletik;
- südamelihase põletik, mis võib tekitada õhupuudust, südame löögisageduse ebaregulaarsust,

- väsimustunnet või valu rindkeres;
- neerupealiste hormoonide nõristumise vähenemine;
- lihasnõrkus;
- ajuripatsi, mis paikneb suuraju all, põletik;
- südamepaunapõletik;
- paljude kehaosade kuivus, mis võib hõlmata suud, silmi, nina, kurku ja naha pealiskihete;
- lihaste põletik, millega võivad kaasneda lihaste valu või nõrkus (müosiit) ja lööve (dermatomüosiit);
- mao limaskesta põletik;
- lihaste valu või jäikus (reumaatiline polümüalgia);
- kõhunäärme põletik (pankreatiit), mille nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- pea- ja seljaaju kelmete põletik, mida tavaliselt põhjustab infektsioon;
- 1. tüüpi suhkurtõbi, millega võib kaasneda tavalisest suurem nälgitunne või janu, sagedam urineerimine, kehakaalu langus ja väsimus või diabeetiline ketoatsidoos;
- silmade valu, ärritus, sügelus või punetus, põletik, nägemise hägustumine, ebamugav tundlikkus valguse suhtes (uveiit ja keratiit);
- ajutine närvipõletik, mis põhjustab valu, nõrkust ja halvatus jäsemetes;
- seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kiiresti, lihasevalu

Muud kõrvaltoimed, millest on teatatud (sagedus teadmata):

- siiratud elundi äratõukereaktsioon;
- põiepõletik, mille nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või surve alakõhus;
- hemofagotsütaarne lümfhistiotsütoos, haigus, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju muidu normaalseid infektsiooniga võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks. Sümptomite hulka võivad kuuluda suurenenud maks ja/või põrn, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisraskused, kergesti tekkivad verevalumid, neerude ja südame probleemid
- tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes tsempiimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsientidel:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vere punaliblede arvu vähenemine;
- juuste väljalangemine;
- lihasevalu või luuvalu;
- iiveldus;
- väsimustunne;
- närvipõletik, mis põhjustab käte või jalgade kipitust, tuimust, nõrkust või põletavat valu;
- kõrge veresuhkur;
- vähenenud nälgitunne;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- teatud vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine;
- kõhukinnisus;
- vereliistakute arvu vähenemine;
- hingeldus;
- lööve;
- oksendamine;
- kehakaalu vähenemine;

- unehäired;
- kõhulahtisus (vedel väljaheide);
- verevalgu albumiini väike sisaldus.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides;
- kilpnäärme probleemid (hüpertüreos ja hüpötüreos);
- köha, kopsupõletik;
- sügelus;
- neerupõletik;
- soolepõletik (kõhulahtisus, tavalisest sagedam roojamine, must või tõrvataoline väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus);
- liigese valu, paistetus, polüartriit ja vedelikukogum liigeses.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kilpnäärme põletik;
- infusioonist tingitud reaktsioonid;
- 1. tüüpi diabeet, mille korral võivad esineda tavalisest suurem nälja- või janutunne, vajadus sagedamini urineerida, kehakaalu vähenemine ja väsimustunne.

Muud teatatud kõrvaltoimed (esinemissagedus ei ole teada):

- tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LIBTAYO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahjendatud lahust ei manustata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud järgmistes tingimustes:

- toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 8 tundi alates infusioonilahuse valmistamisest kuni infusiooni lõpuni või
- külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 10 päeva alates infusioonilahuse valmistamisest kuni infusiooni lõpuni. Lahjendatud lahusel tuleb lasta enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Ärge säilitage allesjäänud infusioonilahust korduvkasutamiseks. Allesjäänud infusioonilahust ei tohi

uuesti kasutada ja see tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida LIBTAYO sisaldab

Toimeaine on tsemitlimab.

- Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 50 mg tsemitlimabi.
- Üks viaal sisaldab 350 mg tsemitlimabi 7 ml kontsentraadis.

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, proliin, sukroos, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas LIBTAYO välja näeb ja pakendi sisu

LIBTAYO infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) tarnitakse selge kuni kergelt opalestseeruva, värvitu kuni kahvatukollase steriilse lahuse, mis võib vähesel määral sisaldada poolläbipaistvaid või valgeid osakesi.

Üks karp sisaldab 1 klaasviaali 7 ml kontsentraadiga.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 800 050 148

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: 06-809-93029

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Kasutusjuhend

Ettevalmistamine

- Enne manustamist kontrollige ravimit visuaalselt, et ei oleks nähtavaid osakesi ja värvimuutusi. LIBTAYO on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis võib vähesel määral sisaldada poolläbipaistvaid või valgeid osakesi.
- Hävitage viaal, kui lahus on hägune, muutnud värvi või sisaldab lisaks vähestele poolläbipaistvatele või valgetele osakestele muid võõrosakesi.
- Ärge loksutage viaali.
- Tõmmake LIBTAYO viaalist välja 7 ml (350 mg) kontsentraati ja lisage see intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust. Lahjendatud lahus tuleb segada infusioonikotti õrnalt ümber pöörates. Ärge loksutage lahust. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 20 mg/ml. Kasutage 700 mg annuste korral 2 viaali.
- LIBTAYO on ainult ühekordseks manustamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahjendatud lahuse säilitamine

LIBTAYO ei sisalda säilitusaineid.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahjendatud lahus ei manustata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud järgmistes tingimustes:

- toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 8 tundi alates infusioonilahuse valmistamisest kuni infusiooni lõpuni;
või
- külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 10 päeva alates infusioonilahuse valmistamisest kuni infusiooni lõpuni. Lahjendatud lahusel tuleb lasta enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Mitte lasta külmuda.

Manustamine

- LIBTAYO on intravenoosseks kasutamiseks. Ravimit manustatakse veenisisesel infusioonina 30 minuti jooksul läbi infusioonisüsteemi, mis sisaldab steriilset mittepürogeenset madala valguseonduvusega süsteemisest või lisafiltrit (ava läbimõõduga 0,2...5 mikronit).
- Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi manustada teisi ravimeid.