

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIBTAYO 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg cemiplimabot tartalmaz milliliterenként.

350 mg cemiplimabot tartalmaz 7 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A cemiplimabot rekombináns DNS-technológiával állítják elő kínaihörcsög-ovarium-sejtkultúrákban (*chinese hamster ovary*, CHO).

Ismert hatású segédanyagok

105 mg L-prolint és 14 mg poliszorbát 80-at tartalmaz minden 7 ml-es injekciós üveg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, pH értéke 6,0 és ozmolaritása 300 és 360 mmol/kg között. Az egyszer használatos injekciós üvegben lévő oldat nyomokban áttetsző vagy fehér színű szemcséket tartalmazhat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Cutan laphámsejtes carcinoma

A LIBTAYO metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott cutan laphámsejtes carcinoma (cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC vagy leCSCC) kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtt betegeknél, akik nem alkalmasak gyógyító célú műtéti vagy sugárkezelésre.

A LIBTAYO olyan CSCC-ben szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésére javallott monoterápiában, akiknél a műtét és a sugárkezelés után magas a kiújulás kockázata (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

Basalsejtes carcinoma

A LIBTAYO lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus basalsejtes carcinoma (basal cell carcinoma, leBCC vagy mBCC) kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtt betegeknél, akik egy hedgehog-jelátviteli útvonal gátlóra (HHI) progressziót vagy intoleranciát mutattak.

Nem kisesejtes tüdő carcinoma

A LIBTAYO nem kisesejtes tüdő carcinoma (non-small cell lung cancer, NSCLC) elsővonalbeli monoterápiás kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál ($\geq 50\%$ -os expresszálotumorsejt-arány), EGFR-, ALK- vagy ROS1-aberráció nélkül, és akik:

- lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvednek, és definitív radiokemoterápiára nem alkalmasak, vagy
- metasztatikus NSCLC-ben szenvednek.

A LIBTAYO platina alapú kemoterápiával kombinálva elsővonalbeli kezelésre javallott olyan PD-L1-et (a tumorsejtek $\geq 1\%$ -ában) expresszáló, NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél nincs jelen EGFR-, ALK- vagy ROS1-aberráció, és akik:

- lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvednek, és definitív radiokemoterápiára nem alkalmasak, vagy
- metasztatikus NSCLC-ben szenvednek.

Méhnyakrák

A LIBTAYO monoterápiában rekurrens vagy metasztatikus méhnyakrák kezelésére és platina alapú kemoterápia alatti vagy utáni betegségprogresszió esetén javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatos betegségek kezelésében tapasztalt kezelőorvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

A PD-L1 vizsgálata NSCLC-s betegeknél

Az NSCLC-s betegeket validált teszttel kimutatott PD-L1 tumorexpresszió alapján kell értékelni a kezeléshez (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A készítmény ajánlott dózisa

Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus CSCC, NSCLC, BCC és rekurrens vagy metasztatikus méhnyakrák

A cemiplimab ajánlott dózisa 350 mg, háromhetente, 30 perc alatt beadott intravénás infúzióban alkalmazva.

A kezelés a betegség progressziójáig vagy a türelhetlen toxicitás jelentkezéséig folytatható.

A magas kockázatú CSCC adjuváns kezelése

A cemiplimab ajánlott dózisa 30 perc alatt beadott intravénás infúzióban alkalmazva:

- 350 mg háromhetente 12 héten át, majd 700 mg hathetente, vagy
- 350 mg háromhetente.

A kezelés a betegség kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy legfeljebb 48 hétig tartó teljes terápiáig folytatható.

Dózismódosítás

A dózis csökkentése nem ajánlott. Az adagolás elhalasztása vagy megszakítása az egyéni biztonságossági szempontok és a tolerabilitás alapján szükséges lehet. A mellékhatások kezelése érdekében ajánlott dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

Az immunmediált mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes útmutatók az 1. táblázatban találhatók (lásd 4.4 és 4.8 pont).

1. táblázat: Ajánlott kezelési módosítások

Mellékhatás ^a	Súlyosság ^b	Dózismódosítás	További beavatkozás
Immunmediált mellékhatások			
Pneumonitis	2. fokú	Függesse fel a LIBTAYO-kezelést	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense,

Mellékhatás ^a	Súlyosság ^b	Dózismódosítás	További beavatkozás
Immunmediált mellékhatások			
			fokozatosan csökkentve
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a pneumonitis javul és 0. vagy 1. fokú marad, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően.	
	3. vagy 4. fokú vagy visszatérő 2. fokú	Végleges leállítás	2–4 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
Colitis	2. vagy 3. fokú	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a colitis vagy a hasmenés javul és 0. vagy 1. fokú marad, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens, kortikoszteroid alkalmazását követően.	
	4. fokú vagy visszatérő 3. fokú	Végleges leállítás	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
Hepatitis	2. fokú, és a GOT- vagy a GPT-vérszint a normálérték felső határának több mint 3-szorosa és legfeljebb 5-szöröse, vagy az összbilirubin-vérszint a normálérték felső határának több mint másfélszerese és legfeljebb 3-szorosa	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a hepatitis javul és 0. vagy 1. fokú marad, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően, vagy a GOT és a GPT visszatér a kiindulási szintre a kortikoszteroid fokozatos elhagyása után	
	3. vagy súlyosabb fokú, és a GOT- vagy a GPT-vérszint a normálérték felső határának több mint 5-szöröse, vagy az összbilirubin-vérszint a normálérték felső határának több mint 3-szorosa	Végleges leállítás	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
Hypothyreosis	3. vagy 4. fokú	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	Indítson pajzsmirigy hormonpótló kezelést, ha klinikailag indokolt
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a hypothyreosis 0. vagy 1. fokúra javul, vagy ha egyébként klinikailag stabil	
Hyperthyreosis	3. vagy 4. fokú	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	Indítson tüneti kezelést

Mellékhatás ^a	Súlyosság ^b	Dózismódosítás	További beavatkozás
Immunmediált mellékhatások			
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a hyperthyreosis 0. vagy 1. fokúra javul, vagy ha egyébként klinikailag stabil	
Thyreoiditis	3. vagy 4. fokú	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	Indítson tüneti kezelést
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a thyreoiditis 0. vagy 1. fokúra javul, vagy ha egyébként klinikailag stabil	
Hypophysitis	2–4. fokú	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve és hormonpótló kezelés, ha klinikailag indokolt
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a hypophysitis javul és 0. vagy 1. fokú marad, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően, vagy a klinikailag stabil állapotig	
Elégtelen mellékvesekéreg-működés	2–4. fokú	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve, és hormonpótló kezelés, ha klinikailag indokolt
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha az elégtelen mellékvesekéreg-működés javul és 0. vagy 1. fokú marad, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően, vagy a klinikailag stabil állapotig	
1-es típusú diabetes mellitus	3. vagy 4. fokú (hyperglycaemia)	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	Indítson vércukorszint-csökkentő kezelést, ha klinikailag indokolt
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a diabetes mellitus 0. vagy 1. fokúra javul, vagy ha egyébként klinikailag stabil	
Bőrrel kapcsolatos mellékhatások	2. fokú, 1 hétnél tovább tartó, 3. fokú vagy feltételezett Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxikus epidermalis necrolysis (TEN)	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a bőrtünetek javulnak és 0. vagy 1. fokúak maradnak, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően.	
	4. fokú, vagy diagnosztizált SJS vagy TEN	Végleges leállítás	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
Immunmediált bőrreakció vagy egyéb, immunmediált mellékhatások, korábban idelaliszibbel kezelt betegeknél	2. fokú	Függessze fel a LIBTAYO-kezelést	Azonnal indítson kezelést, beleértve az 1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizont vagy ennek ekvivalensét, a dózist fokozatosan csökkentve

Mellékhatás ^a	Súlyosság ^b	Dózismódosítás	További beavatkozás
Immunmediált mellékhatások			
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a bőrtünetek vagy az egyéb, immunmediált mellékhatások javulnak és 0. vagy 1. fokúak maradnak, a fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően.	
	3. vagy 4. fokú (az endocrinopathiák kivételével) vagy visszatérő 2. fokú	Végleges leállítás	Azonnal indítson kezelést, beleértve az 1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizont vagy ennek ekvivalensét, fokozatosan csökkentve
Nephritis veseműködési zavarral	2. fokú emelkedett kreatinin-vérszint	Függesse fel a LIBTAYO-kezelést	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha a nephritis javul és 0. vagy 1. fokú marad, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően.	
	3. vagy 4. fokú emelkedett kreatinin-vérszint	Végleges leállítás	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, fokozatosan csökkentve
Egyéb immunmediált mellékhatások (köztük, de nem kizárólag a paraneoplasziás encephalomyelitis, meningitis, myositis, szolid transzplantált szerv kilökődése, graft versus host betegség, Guillain–Barré-szindróma, központi idegrendszeri gyulladás, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia, encephalitis, myasthenia gravis, perifériás neuropathia, myocarditis, pericarditis, immunthrombocytopaenia, vasculitis, arthralgia, arthritis, izomgyengeség, myalgia, polymyalgia rheumatica, Sjögren-szindróma, pruritus, keratitis, immunmediált gastritis, stomatitis, és haemophagocytás lymphohistiocytosis)	A mellékhatás típusa alapján 2. vagy 3. fokú	Függesse fel a LIBTAYO-kezelést	Indítson tüneti kezelést, köztük 1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, ha klinikailag indokolt, majd ezt fokozatosan csökkentve
		Folytassa a LIBTAYO-kezelést, ha az egyéb, immunmediált mellékhatás javul és 0. vagy 1. fokú marad, fokozatosan 10 mg/nap dózusra vagy az alá csökkentett prednizon vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid alkalmazását követően.	
	– 3. fokú a mellékhatás típusa alapján vagy 4. fokú (kivéve: endocrinopathiák) – 3. vagy 4. fokú idegrendszeri toxicitás – 3. vagy 4. fokú myocarditis vagy pericarditis – diagnosztizált haemophagocytás lymphohistiocytosis – Visszatérő, 3. fokú immunmediált mellékhatás – Tartósan fennálló, 12 héten át vagy hosszabb ideig tartó 2. fokú vagy	Végleges leállítás	1–2 mg/ttkg/nap kezdő dózis prednizon vagy ennek ekvivalense, ha klinikailag indokolt, majd ezt fokozatosan csökkentve

Mellékhatás ^a	Súlyosság ^b	Dózismódosítás	További beavatkozás
Immunmediált mellékhatások			
	3. fokú immunmediált mellékhatások (kivéve endocrinopathiák) – A kortikoszteroid-dózis nem csökkenthető napi 10 mg-ra vagy ennél kisebb dózis prednisonra vagy ennek ekvivalensére, 12 héten belül.		
Infúzióval összefüggő reakciók^a			
Infúzióval összefüggő reakció	1. vagy 2. fokú 3. vagy 4. fokú	Függeszse fel az infúziót, vagy csökkentse annak sebességét Végleges leállítás	Indítson tüneti kezelést

GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz.

a. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

b. A toxicitás fokát a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) nemkívánatos események általános terminológiai kritériumainak (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) érvényes verziója szerint kell besorolni.

Betegkártya

A LIBTAYO-kezelést felíróknak ismerniük kell az oktatóanyagokat, és tájékoztatniuk kell a betegeket a betegkártyáról, ami elmagyarázza, hogy mi a beteg teendője, ha immunmediált mellékhatásokat vagy infúzióval összefüggő reakciókat tapasztal. A betegkártyát a kezelőorvos adja át minden betegnek.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A LIBTAYO biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1. és 5.2. pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Idősek

Idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A cemiplimab-expozíció minden korcsoportban hasonló (lásd 5.1 és 5.2 pont). Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a 75 éves vagy idősebb cemiplimab monoterápiával kezelt betegekről.

Vesekárosodás

Nincs szükség a LIBTAYO dózismódosítására vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a LIBTAYO-val kapcsolatban, súlyos vesekárosodásban – kreatinin-clearance 15–29 ml/perc – szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A LIBTAYO-t súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Súlyos fokú

májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs elegendő adat ahhoz, hogy adagolási javaslatot lehessen adni (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A LIBTAYO intravénásan alkalmazható. Intravénás infúzióban adják be 30 percen át, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő képességű, szerelékbe épített vagy a szerelékhez csatlakoztatható szűrő alkalmazásával (0,2–5 mikrométeres pórusméret).

Más gyógyszerek nem alkalmazhatók együtt a LIBTAYO-val, ugyanabban az infúziós szerelékben.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált mellékhatások

Súlyos és halálos kimenetelű immunmediált mellékhatásokat figyeltek meg a cemiplimabbal kapcsolatban (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ezek az immunmediált reakciók bármelyik szervrendszert érinthetik. Immunmediált reakciók a cemiplimab-kezelés alatt bármikor előfordulhatnak, de a kezelés megszakítása után is jelentkezhetnek.

Az immunmediált mellékhatásokra vonatkozó útmutató a cemiplimab-monoterápiára és a kemoterápiával kombinált alkalmazásra egyaránt vonatkozik.

Az egynél több szervrendszert érintő immunmediált mellékhatások, pl. a myositis, a myocarditis és a myasthenia gravis, egyidejűleg is jelentkezhetnek a cemiplimabbal, vagy más, PD-1/PD-L1-gátlóval kezelt betegeknél.

Rendszeresen ellenőrizze a betegnél az immunmediált mellékhatások jeleit és tüneteit. Az immunmediált mellékhatásokat a cemiplimab-kezelés módosításával, hormonpótló kezeléssel (ha klinikailag indokolt), és kortikoszteroidokkal kell kezelni. Feltételezett immunmediált mellékhatások esetén, a betegeket meg kell vizsgálni, azért, hogy megerősítsék az immunmediált mellékhatás fennállását, vagy kizárják az egyéb lehetséges okokat, beleértve a fertőzést. A mellékhatás súlyosságától függően a cemiplimab alkalmazását fel kell függeszteni, vagy tartósan le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a már meglévő autoimmun betegségben (autoimmune disease, AID) szenvedő betegeknél immunellenőrzőpont-gátló gyógyszeres kezelést követően fokozódhat az immunmediált mellékhatások kockázata, a gyógyszeres kezelés előtt AID-ben nem szenvedő betegekhez képest. Ráadásul az autoimmun alapbetegség fellángolása gyakori volt, de az esetek többségében enyhe és kezelhető.

Immunmediált pneumonitis

Kortikoszteroid igény, és egyéb alternatív etiológiai tényező hiánya alapján definiált, immunmediált pneumonitist, köztük halálos kimenetelű eseteket figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a pneumonitisre utaló jeleket és tüneteket és ki kell zárni az immunmediált pneumonitisen kívüli egyéb kiváltó okokat. Feltételezett pneumonitis esetén, ahogy az a klinikai értékelés alapján indikált, a betegnél röntgenvizsgálatot kell végezni, a cemiplimab-kezelést

módosítani kell és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Immunmediált colitis

Kortikoszteroid igény, és egyéb alternatív etiológiai tényező hiánya alapján definiált, hasmenést és colitist figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél ellenőrizni kell a hasmenés és a colitis jeleit és tüneteit, a cemiplimab-kezelést módosítani kell, és hasmenés elleni-, és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Immunmediált hepatitis

Kortikoszteroid igény, és egyéb alternatív etiológiai tényező hiánya alapján definiált, immunmediált hepatitist, köztük halálos kimenetelű eseteket figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél a kezelés megkezdése előtt, és rendszeresen a kezelés alatt ellenőrizni kell a májfunkciós eltéréseket, ahogy az a klinikai értékelés alapján indikált, és módosítani kell a cemiplimab-kezelést, és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Immunmediált endocrinopathiák

A kezelés során kialakuló egyéb, egyértelmű alternatív etiológiai tényező hiánya alapján definiált immunmediált endocrinopathiákat figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont).

Pajzsmirigybetegségek (hypothyreosis/hyperthyreosis/thyreoiditis)

Immunmediált pajzsmirigybetegségeket figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél. Thyreoiditis a pajzsmirigyfunkciós eredmények megváltozásával együtt vagy azok nélkül is jelentkezhet. A hyperthyreosist hypothyreosis követheti. Pajzsmirigybetegségek a kezelés alatt bármikor előfordulhatnak. A betegeknél ellenőrizni kell a pajzsmirigyműködésben bekövetkező változásokat a kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt rendszeres időközönként, ahogy az a klinikai értékelés alapján indikált (lásd 4.8 pont). A betegeket hormonpótló kezeléssel (ha indokolt), és a cemiplimab-kezelés módosításával kell kezelni. A hyperthyreosist a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Hypophysitis

Immunmediált hypophysitist figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a hypophysitis jeleit és tüneteit, a cemiplimab-kezelést módosítani kell, kortikoszteroid- és hormonpótlókezelést kell kezdeni, ha klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont).

Mellékvesekéreg-elégtelenség

Mellékvesekéreg-elégtelenséget figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a mellékvesekéreg-elégtelenség jeleit és tüneteit, a cemiplimab-kezelést módosítani kell, kortikoszteroid- és hormonpótló kezelést kell kezdeni, ha klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont).

1-es típusú diabetes mellitus

Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitust és diabeteses ketoacidosist figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a hyperglykaemia és a diabetes jeleit és tüneteit, ahogy az a klinikai értékelés alapján indikált, és *per os* vércukorszintcsökkentő gyógyszert vagy inzulint kell alkalmazni, és módosítani kell a cemiplimab-kezelést (lásd 4.2 pont).

Bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatások

Szisztémás kortikoszteroid igény, és egyéb alternatív etiológiai tényező hiánya alapján definiált, bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatásokat, köztük bőrt érintő súlyos mellékhatásokat, például Stevens-Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermalis necrolysist (TEN) (esetenként halálos kimenetelű), és egyéb bőrreakciókat, például bőrkiütést, erythema multiformét és pemphigoidot jelentettek cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont).

A betegeknél ellenőrizni kell a feltételezett, súlyos bőrreakciókat, és ki kell zárni az egyéb okokat. A betegeknél módosítani kell a cemiplimab-kezelést, és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont). Az SJS vagy a TEN tüneteinek és jeleinek jelentkezése esetén a beteget az állapot felmérésére és kezelésére szakorvoshoz kell irányítani, a kezelését pedig módosítani kell (lásd

4.2 pont).

SJS, halálos kimenetelű TEN és stomatitis fordult elő a cemiplimab 1 dózisa után olyan, korábban idelaliszib expozíciónak kitett betegeknél, akik a cemiplimabot a non-Hodgkin-lymphoma (NHL) kezelésében értékelő klinikai vizsgálatban vettek részt, és akiket korábban szulfonamidot tartalmazó antibiotikummal kezeltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél, a fentebb leírtak szerint, a cemiplimab-kezelést módosítani kell, és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Immunmediált nephritis

Kortikoszteroid igény, és egyéb alternatív etiológiai tényező hiánya alapján definiált, immunmediált nephritist, köztük egy halálos kimenetelű esetet figyeltek meg cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkciót. A betegeknél a cemiplimab-kezelést módosítani kell, és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Egyéb immunmediált mellékhatások

Egyéb halálos kimenetelű vagy életveszélyes, immunmediált mellékhatásokat, köztük paraneopláziás encephalomyelitist, meningitist, myositist, myocarditist és pancreatitist is megfigyeltek cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont: egyéb immunmediált mellékhatások).

Nem fertőző cystitist jelentettek más PD-1/PD-L1-gátlókkal kapcsolatban.

Az egyéb okok kizárása érdekében a feltételezett immunmediált mellékhatásokat értékelni kell. A betegeknél figyelni kell az immunmediált mellékhatások jeleit és tüneteit, módosítani kell a cemiplimab-kezelést és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni, ha klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

PD-1-inhibitorral kezelt betegeknél az átültetett szolid szerv kilökődését jelentették a forgalomba hozatal után. A cemiplimab-kezelés fokozhatja a kilökődés kockázatát szolid szervátültetésen átesett betegeknél. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a cemiplimab-kezelés várható előnyét a szervkilökődés lehetséges kockázatával szemben. Graft-versus host betegség eseteit jelentették a forgalomba hozatal után a cemiplimabbal és más PD-1/PD-L1-gátlókkal kapcsolatban allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációval összefüggésben.

Haemophagocytás lymphohistiocytosist (HLH) jelentettek cemiplimabbal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a HLH klinikai jeleit és tüneteit. Ha a HLH diagnózisa megerősítést nyer, a cemiplimab-kezelést le kell állítani és meg kell kezdeni a HLH kezelését (lásd 4.2 pont).

Infúzióval összefüggő reakciók

A cemiplimab súlyos vagy életveszélyes infúzióval összefüggő reakciókat okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciók jeleit és tüneteit, a cemiplimab-kezelést módosítani kell, és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni. A cemiplimab-kezelést meg kell szakítani, vagy az infúzió sebességét csökkenteni kell, enyhe vagy közepes fokú infúzióval összefüggő reakciók esetén. Az infúziót le kell állítani, és a cemiplimab alkalmazását végleg abba kell hagyni súlyos (3. fokú) vagy életveszélyes (4. fokú) infúzióval összefüggő reakciók esetén (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Az aktív fertőzésben szenvedő immunkárosodott, korábban autoimmun betegségen átesett, 2 vagy nagyobb ECOG teljesítménystátuszú (*performance status*, PS), vagy korábban interstitialis tüdőbetegségen átesett betegek nem vettek részt a vizsgálatban. A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek teljes listáját lásd az 5.1 pontban.

Az adatok hiányában ezeknél a betegeknél a cemiplimabot óvatosan, a betegekre vonatkozó előny-kockázat arány gondos mérlegelése után szabad alkalmazni.

Segédanyagok

105 mg L-prolint és 14 mg poliszorbát 80-at tartalmaz minden 7 ml-es injekciós üveg.

Az L-prolin ártalmas lehet az I-es vagy II-es típusú hiperprolinémiában szenvedő betegekre.

Ez a gyógyszer poliszorbát 80-at tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat a cemiplimabbal nem végeztek. A szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok cemiplimab-kezelés kezdete előtti alkalmazását, a szisztémás kortikoszteroid fiziológiás dózisainak (≤ 10 mg/nap prednizon vagy ezzel ekvivalens dózis) kivételével kerülni kell, a cemiplimab farmakodinámiás aktivitásával és hatásosságával való lehetséges interferencia miatt. Ugyanakkor, szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszánsok alkalmazhatók az immunmediált mellékhatások kezelésére a cemiplimab-kezelés kezdete után (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek a cemiplimab-kezelés alatt és az utolsó cemiplimab-dózis után még legalább 4 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A cemiplimabbal nem végeztek állatkísérletes reprodukív vizsgálatokat. A cemiplimab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincsenek rendelkezésre álló adatok. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a PD 1/PD-L1-út vonal gátlása fokozhatja a fejlődő magzat, magzati halálhoz vezető, immunmediált kilökődésének a kockázatát (lásd 5.3 pont).

Ismert, hogy a humán IgG4 átjut a placentán, és a cemiplimab egy IgG4, ezért képes átjutni az anya szervezetéből a fejlődő magzat szervezetébe. A cemiplimab alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai haszon felülmúlja a lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a cemiplimab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy az antitestek (köztük az IgG4) kiválasztódnak a humán anyatejbe, az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Ha a nő a cemiplimab-kezelés mellett dönt, figyelmeztetni kell, hogy ne szoptasson a cemiplimab-kezelés alatt, és az utolsó dózis után legalább 4 hónapig.

Termékenység

A cemiplimab, termékenységre gyakorolt lehetséges hatásaira vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. Nem figyeltek meg a fertilitás vizsgálati paramétereire vagy a hím és nőstény ivarszervekre gyakorolt hatást, egy, ivarérett cynomolgus majmokkal végzett, 3 hónapos, ismételt adagolású, termékenységi hatástanulmányban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A cemiplimab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A cemiplimab-kezelést követően fáradékonyságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A cemiplimab immunmediált mellékhatásokat okozhat. Ezek többsége – a súlyos reakciókat is beleértve – megfelelő gyógyszeres kezelés megkezdését, illetve a cemiplimab alkalmazásának felfüggesztését követően megszűnt (lásd alább: „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása”).

Cemiplimab monoterápiában

A cemiplimab hatásosságát monoterápiában, 1281, előrehaladott malignus szolid daganatos betegségben szenvedő betegnél értékelték, akik cemiplimab monoterápiában részesültek 5 klinikai vizsgálatban. A cemiplimab expozíció medián időtartama 28 hét volt (tartomány: 2 nap–144 hét).

Immunmediált, köztük 5. fokú (0,3%), 4. fokú (0,6%), 3. fokú (5,7%) és 2. fokú (11,2%) mellékhatások a klinikai vizsgálatok során, a cemiplimabbal kezelt betegek 21%-ánál jelentkeztek. Az immunmediált mellékhatások a betegek 4,6%-ánál vezettek a cemiplimab végleges leállításához. A leggyakoribb immunmediált mellékhatások a következők voltak: hypothyreosis (6,8%), hyperthyreosis (3,0%), immunmediált pneumonitis (2,6%), immunmediált hepatitis (2,4%), immunmediált colitis (2,0%) és bőrrel kapcsolatos immunmediált mellékhatások (1,9%) (lásd alább: „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása”, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések 4.4 pont és „Ajánlott kezelési módosítások” 4.2 pont).

A nemkívánatos események a betegek 32,4%-ánál voltak súlyosak, és a betegek 9,4%-ánál vezettek a cemiplimab végleges leállításához.

Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) és toxikus epidermalis necrolysist (TEN) jelentettek cemiplimabot kapó betegeknél (lásd 4.4 pont).

Cemiplimab a CSCC adjuváns kezelésében

A cemiplimab-monoterápia biztonságosságát a magas kiújulási kockázatú CSCC-ben szenvedő betegek adjuváns kezelésében 205 betegnél értékelték a C-POST vizsgálatban. Az expozíció medián időtartama 47,9 hét volt (tartomány: 3 hét–52 hét) a cemiplimab-csoportban.

A cemiplimab biztonságossági profilja adjuváns körülmények között a C-POST vizsgálatban összhangban van a cemiplimab-monoterápia ismert biztonságossági profiljával előrehaladott rákbetegségek esetén. A monoterápiaként alkalmazott cemiplimab immunmediált mellékhatásainak incidenciája a C-POST vizsgálatban 22,9% volt, szemben az előrehaladott, szolid rosszindulatú daganatos megbetegedések monoterápiája során tapasztalt 20,8%-kal.

A nemkívánatos események a betegek 17,6%-ánál voltak súlyosak.

Az immunmediált mellékhatások a betegek 9,8%-ánál vezettek a cemiplimab-kezelés végleges leállításához.

Cemiplimab platina alapú kemoterápiával kombinációban

A cemiplimab biztonságosságát platina alapú kemoterápiával kombinációban egy olyan klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 465, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be. Az expozíció medián időtartama 38,5 hét (10 nap–102,6 hét) volt a cemiplimab+kemoterápia-csoportban, és 21,3 hét (4 nap–95 hét) a kemoterápia-csoportban.

Immunmediált mellékhatások a betegek 18,9%-ánál jelentkeztek, ideértve az 5. fokú (0,3%), a 3. fokú (2,6%) és a 2. fokú (7,4%) reakciókat. Az immunmediált mellékhatások a betegek 1,0%-ánál vezettek a cemiplimab-kezelés végleges leállításához. A leggyakoribb immunmediált mellékhatás a hypothyreosis (7,7%), a hyperthyreosis (5,1%), a thyreoidea stimuláló hormon emelkedett vérszintje (4,2%), az immunmediált bőrreakció (1,9%), az immunmediált pneumonitis (1,9%) és a thyreoidea stimuláló hormon csökkent vérszintje (1,6%) volt (lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” részt a 4.4 pontban: Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, és a 4.2 pontban: Ajánlott kezelési módosítások).

A nemkívánatos események a betegek 25,3%-ánál voltak súlyosak.

Nemkívánatos események miatt a betegek 5,1%-ánál állították le véglegesen a cemiplimab-kezelést.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázatban a monoterápiában történő alkalmazás kapcsán megfigyelt és a cemiplimab+kemoterápia-kombinációval kezelt betegeknél megfigyelt mellékhatások incidenciája található. A táblázat a mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerint sorolja fel. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A cemiplimabbal vagy a kombináció komponenseivel külön-külön történő kezelés ismert mellékhatásai a kombinált alkalmazás során is jelentkezhetnek.

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása cemiplimabbal monoterápiában vagy kemoterápiával kombinált kezelésben részesülő betegeknél

	Cemiplimab monoterápiában			Cemiplimab kemoterápiával kombinációban		
Szervrendszer Preferált kifejezés	Bármilyen fokú %	3–5. fokú (%)		Bármilyen fokú %	3–5. fokú (%)	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések						
Felső légúti fertőzés ^a	Nagyon gyakori	10,9	0,4			
Húgyúti fertőzés ^b	Gyakori	8,4	2,3			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek						
Anaemia	Nagyon gyakori	15,0	5,2	Nagyon gyakori	43,6	9,9
Neutropaenia				Nagyon gyakori	15,4	5,8
Thrombocytopaenia				Nagyon gyakori	13,1	2,6
Haemophagocytás lymphohistiocytosis ^d	Nem ismert	--	--			
Immunrendszeri betegségek és tünetek						
Infúzióval összefüggő reakció	Gyakori	3,3	<0,1	Nem gyakori	0,3	0
Thrombocytopaenia ^c	Nem gyakori	0,9	0			
Sjögren-szindróma	Nem gyakori	0,2	0			
Átültetett szolid szerv kilökődése ^d	Nem ismert	--	--			
Endokrin betegségek és tünetek						
Hypothyreosis ^e	Gyakori	6,8	<0,1	Gyakori	7,7	0,3
Hyperthyreosis	Gyakori	3,0	<0,1	Gyakori	5,1	0
Thyreoiditis ^f	Nem gyakori	0,6	0	Nem gyakori	0,6	0
Hypophysitis ^g	Nem gyakori	0,5	0,2			
Mellékvesekéreg-elégtelenség	Nem gyakori	0,5	0,5			
1-es típusú diabetes mellitus ^h	Ritka	<0,1	<0,1	Nem gyakori	0,3	0
Idegrendszeri betegségek és tünetek						
Fejfájás	Gyakori	8,0	0,3			
Perifériás neuropathia ⁱ	Gyakori	1,3	<0,1	Nagyon gyakori	21,2	0
Meningitis ^j	Ritka	<0,1	<0,1			
Encephalitis	Ritka	<0,1	<0,1			
Myasthenia Gravis	Ritka	<0,1	0			
Paraneoplasias encephalomyelitis	Ritka	<0,1	<0,1			
Krónikus, gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia	Ritka	<0,1	0			

Szembetegségek és szemészeti tünetek						
Keratitis	Ritka	<0,1	0			
Uveitis	Ritka	<0,1	<0,1			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek						
Myocarditis ^k	Nem gyakori	0,5	0,3			
Pericarditis ^l	Nem gyakori	0,3	0,2			
Érbetegségek és tünetek						
Hypertensio ^m	Gyakori	5,7	2,6			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek						
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	13,0	0,6	Nagyon gyakori	17,0	1,0
Hyperglycaemia				Nagyon gyakori	17,6	1,9
Hypoalbuminaemia				Nagyon gyakori	10,3	0,6
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek						
Köhögés ⁿ	Nagyon gyakori	10,8	0,2			
Dyspnoe ^o	Gyakori	9,7	1,2	Nagyon gyakori	12,8	2,2
Pneumonitis ^p	Gyakori	3,3	1,1	Gyakori	4,2	0,6
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek						
Hányinger	Nagyon gyakori	14,7	0,2	Nagyon gyakori	25,0	0
Hasmenés	Nagyon gyakori	16,3	0,7	Nagyon gyakori	10,6	1,3
Obstipatio	Nagyon gyakori	12,3	0,2	Nagyon gyakori	13,8	0,3
Abdominalis fájdalom ^q	Nagyon gyakori	11,5	0,7			
Hányás	Gyakori	9,9	0,2	Nagyon gyakori	12,2	0
Colitis ^r	Gyakori	2,0	0,8	Gyakori	1,0	0,3
Stomatitis	Gyakori	1,8	<1,0			
Gastritis ^s	Nem gyakori	0,2	0			
Pancreatitis ^t	Nem gyakori	0,2	0,2			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						
Hepatitis ^u	Gyakori	2,7	1,8			
Pszichiátriai kórképek						
Insomnia				Nagyon gyakori	10,9	0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei						
Bőrkiütés ^v	Nagyon gyakori	21,4	1,6	Nagyon gyakori	12,5	1,3
Pruritus ^w	Nagyon gyakori	12,7	0,2	Gyakori	3,5	0
Aktinikus keratosis	Gyakori	3,7	0			
Alopecia				Nagyon gyakori	36,9	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei						
Csont- és izomrendszeri fájdalom ^x	Nagyon gyakori	28,3	1,8	Nagyon gyakori	26,9	1,3
Arthritis ^y	Nem gyakori	0,9	0,2	Gyakori	1,0	0
Myositis ^z	Nem gyakori	0,3	<0,1			
Izomgyengeség	Nem gyakori	0,2	0			
Polymyalgia rheumatica	Nem gyakori	0,2	0			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek						
Nephritis ^{aa}	Gyakori	1,2	0,2	Gyakori	2,6	0
Nem fertőző cystitis	Nem ismert	--	--			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Fáradékonyág ^{bb}	Nagyon	29,9	2,6	Nagyon	23,4	3,8

	gyakori			gyakori		
Láz ^{cc}	Gyakori	8,7	0,2			
Oedema ^{dd}	Gyakori	7,9	0,4			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei						
Glutamát-piruvát-transzamináz-értékek emelkedése	Gyakori	4,6	0,5	Nagyon gyakori	16,3	2,2
Glutamát-oxálacetát-transzamináz-értékek emelkedése	Gyakori	4,4	0,7	Nagyon gyakori	14,7	0,3
A vér alkalikus foszfátáz szintjének emelkedése	Gyakori	1,9	0,2	Gyakori	4,5	0
Emelkedett szérumkreatinin-szint	Gyakori	1,6	0	Gyakori	8,7	0
A thyreoidea stimuláló hormon emelkedett vérszintje	Nem gyakori	0,8	0	Gyakori	4,2	0
A transzaminázok emelkedett vérszintje	Nem gyakori	0,4	<0,1			
A bilirubin emelkedett vérszintje	Nem gyakori	0,4	<0,1	Gyakori	1,6	0,3
A thyreoidea stimuláló hormon csökkent vérszintje	Ritka	<0,1	0	Gyakori	1,6	0
A testtömeg csökkenése				Nagyon gyakori	11,2	1,3
A gamma-glutamiltranszferáz vérszintjének emelkedése				Nem gyakori	0,6	0,3

A toxicitást az NCI CTCAE 4.03 verzió szerint értékelték.

- Felső légúti fertőzések, ami magában foglalja a felső légúti fertőzést, a nasopharyngitist, a sinusitist, a légúti fertőzést, a rhinitist, a vírusos felső légúti fertőzést, a vírusos légúti fertőzést, a pharyngitist, a laryngitist, a vírusos rhinitist, az akut sinusitist, a tonsillitist és a tracheitist.
- Húgyúti fertőzés, ami magában foglalja a húgyúti fertőzést, a cystitist, a pyelonephritist, a vesefertőzést, az akut pyelonephritist, az urosepsist, a bakteriális cystitist, az Escherichia-okozta húgyúti fertőzést, a pyelocystitist, a bakteriális húgyúti fertőzést és a Pseudomonas-okozta húgyúti fertőzést.
- Thrombocytopaenia, ami magában foglalja a thrombocytopaeniát és az immunthrombocytopaeniát
- Forgalomba hozatal utáni esemény.
- Hypothyreosis, ami magában foglalja a hypothyreosist és az immunmediált hypothyreosist.
- Thyreoiditis, ami magában foglalja a thyreoiditist, az automimmun thyreoiditist és az immunmediált thyreoiditist.
- Hypophysitis, ami magában foglalja a hypophysitist és a lymphocytás hypophysitist.
- 1-es típusú diabetes mellitus, ami magában foglalja a diabeteses ketoacidosist és az 1-es típusú diabetes mellitust.
- Perifériás neuropathia, ami magában foglalja a perifériás sensoros neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a paraesthesiát, a polyneuropathiát, a neuritist és a perifériás motoros neuropathiát.
- Meningitis, ami magában foglalja az aszeptikus meningitist.
- Myocarditis, ami magában foglalja a myocarditist, az autoimmun myocarditist és az immunmediált myocarditist.
- Pericarditis, ami magában foglalja az autoimmun pericarditist és a pericarditist.
- Hypertensio, ami magában foglalja a hypertensiót és a hypertensív crisist.
- Köhögés, ami magában foglalja a köhögést, a productiv köhögést és a felső légúti köhögés-szindrómát.
- Dyspnoe, ami magában foglalja a dyspnoét és a terheléses nehézlégzést.
- Pneumonitis, ami magában foglalja a pneumonitist, az immunmediált tüdőbetegséget, az interstitialis tüdőbetegséget és a tüdőfibrózist.
- Abdominalis fájdalom, ami magában foglalja az abdominalis fájdalmat, a fájdalmat a has felső részében, a haspuffadást, az alhasi fájdalmat, az abdominalis diszkomfortot és a gastrointestinalis fájdalmat.
- Colitis, ami magában foglalja a colitist, az autoimmun colitist, az enterocolitist és az immunmediált enterocolitist.
- Gastritis, ami magában foglalja a gastritist és az immunmediált gastritist.
- A klinikai vizsgálatokban monoterápiával kezelt betegek összességét figyelembe véve (n=1281) nem figyeltek meg pancreatitist (acut pancreatitist és immunmediált pancreatitist), és a gyakoriság a releváns vizsgálatokban a cemiplimab-monoterápiával kezelt betegek expozícióján alapul.
- Hepatitis, ami magában foglalja az autoimmun hepatitisz, az immunmediált hepatitisz, a hepatitisz, a hepatotoxicitást, a hyperbilirubinaemiát, a hepatocellularis károsodást, a májelégtelenséget és a májműködési zavart.
- Bőrkiütés, ami magában foglalja a bőrkiütést, a maculopapulósus bőrkiütést, a dermatitist, az erythemát, a viszkető bőrkiütést, az urticariát, az erythemás bőrkiütést, a bullosus dermatitist, a dermatitis acneiformist, a maculosus bőrkiütést, a psoriasist, a papulosus bőrkiütést, a dyshidroticus eczémát, a

- pemphigoidot, az autoimmun dermatitist, az allergiás dermatitist, az atópiás dermatitist, a gyógyszer-okozta kiütést, az erythema nodosumot, a bőrreakciót, a bőrtotoxicitást, az exfoliativ dermatitist, a generalizált exfoliativ dermatitist, a psoriasiform dermatitist, az erythema multiformét, az exfoliativ bőrkkiütést, az immunmediált dermatitist, a lichen planust és a parapsoriasist.*
- w. *Pruritus, ami magában foglalja a pruritust és az allergiás pruritust.*
 - x. *Csont- és izomrendszeri fájdalom, ami magában foglalja az arthralgiát, a hátfájást, a végtagfájdalmat, a myalgiát, a nyaki fájdalmat, a musculoskeletalis mellkasi fájdalmat, a csontfájdalmat, a csont- és izomrendszeri fájdalmat, a gerincfájdalmat, a musculoskeletalis merevséget és a musculoskeletalis panaszokat.*
 - y. *Arthritis, ami magában foglalja az arthritist, a polyarthritist, az autoimmun arthritist és immunmediált arthritist.*
 - z. *Myositis, ami magában foglalja a myositist és a dermatomyositist.*
 - aa. *Nephritis, ami magában foglalja az akut vesekárosodást, a vesekárosodást, az immunmediált nephritist, a nephritist, a veseelégtelenséget, a tubulointerstitialis nephritist és a toxikus nephropathiát.*
 - bb. *Fáradékonyság, ami magában foglalja a fáradékonyságot, az astheniát és a rossz közérzetet.*
 - cc. *Láz, ami magában foglalja a lázat, a hyperthermiát és a hyperpyrexiaát.*
 - dd. *Oedema, ami magában foglalja a végtagoedemát, az arcoedemát, a végtagok duzzanatát, az arc duzzanatát, a lokális oedemát, a generalizált oedemát és a duzzanatot.*

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alább leírt, kiválasztott mellékhatások, 1281 beteggel végzett klinikai vizsgálatból származó, monoterápiában alkalmazott cemiplimabra vonatkozó biztonságossági adatokból származnak.

Ezek a kiválasztott mellékhatások összhangban voltak a cemiplimab előrehaladott, szolid malignus betegségben szenvedő betegnél monoterápiában, adjuváns környezetben monoterápiában, valamint kemoterápiával kombinációban való alkalmazásakor.

Immunmediált mellékhatások (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Immunmediált pneumonitis

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 33-nál (2,6%) jelentkezett immunmediált pneumonitis, köztük 4 betegnél (0,3%) 4. fokú, 8 betegnél (0,6%) pedig 3. fokú volt a pneumonitis. Az immunmediált pneumonitis az 1281 betegből 17-nél (1,3%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. A 33 betegnél az immunmediált pneumonitis kialakulásáig eltelt medián idő 2,7 hónap volt (tartomány: 7 nap–22,2 hónap), és a pneumonitis fennállásának medián időtartama 1,1 hónap volt (tartomány: 5 nap–16,9 hónap). A 33-ból 27 beteg (81,8%) kapott 15 nap medián időtartamig (tartomány 1 nap–5,9 hónap) nagy dózisu kortikoszteroidokat. A pneumonitis a 33 beteg közül 20-nál (60,6%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Immunmediált colitis

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 25-nél (2,0%) jelentkezett immunmediált colitis, köztük 10 betegnél (0,8%) 3. fokú immunmediált hasmenés vagy colitis jelentkezett. Az immunmediált hasmenés vagy colitis az 1281 betegből 5-nél (0,4%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. A 25 betegnél az immunmediált hasmenés vagy colitis kialakulásáig eltelt idő mediánja 3,8 hónap volt (tartomány: 1 nap–16,6 hónap), és az immunmediált hasmenés vagy colitis fennállásának medián időtartama 2,1 hónap volt (tartomány: 4 nap–26,8 hónap). A 25-ből 19 (76,0%), immunmediált hasmenésben vagy colitisben szenvedő beteg kapott nagy dózisu kortikoszteroidokat, 22 napos medián időtartamig (tartomány: 2 nap–5,2 hónap). Az immunmediált hasmenés vagy colitis a 25 beteg közül 14-nél (56,0%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Immunmediált hepatitis

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 31-nél (2,4%) jelentkezett immunmediált hepatitis, köztük 1 betegnél (<0,1%) 5. fokú, 4 betegnél (0,3%) 4. fokú, 21 betegnél (1,6%) pedig 3. fokú volt az immunmediált hepatitis. Az immunmediált hepatitis az 1281 betegből 18-nál (1,4%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. A 31 betegnél az immunmediált hepatitis kialakulásáig eltelt idő mediánja 2,8 hónap volt (tartomány: 7 nap–22,5 hónap), és a hepatitis fennállásának medián időtartama 2,3 hónap volt (tartomány: 5 nap–8,7 hónap). A 31 betegből 27 (87,1%), immunmediált hepatitisben szenvedő beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat, 24 napos medián időtartamig (tartomány: 2 nap–3,8 hónap). A hepatitis a 31 beteg közül 12-nél (38,7%) szűnt meg az adatbázis lezárásának időpontjáig.

Immunmediált endocrinopathiák

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 87-nél (6,8%) jelentkezett hypothyreosis, köztük 1 betegnél (<0,1%) 3. fokú hypothyreosis. A hypothyreosis az 1281 betegből 3-nál (0,2%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. A 87 betegnél a hypothyreosis kialakulásáig eltelt idő mediánja 4,0 hónap volt (tartomány: 15 nap–18,9 hónap), és a hypothyreosis fennállásának medián időtartama 9,2 hónap volt (tartomány: 1 nap–37,1 hónap). A hypothyreosis a 87 beteg közül 5-nél (5,7%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 39-nél (3,0%) jelentkezett hyperthyreosis, köztük 1 betegnél (<0,1%) 3. fokú, és 11 betegnél (0,9%) pedig 2. fokú volt a hyperthyreosis. Hyperthyreosis miatt egy betegnél sem állították le a cemiplimab-kezelést. A 39 betegnél a hyperthyreosis kialakulásáig eltelt idő mediánja 1,9 hónap volt (tartomány: 20 nap–23,8 hónap), és a hyperthyreosis fennállásának medián időtartama 1,9 hónap volt (tartomány: 9 nap–32,7 hónap). A hyperthyreosis a 39 beteg közül 22-nél (56,4%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 8-nál (0,6%) jelentkezett thyreoiditis, köztük 4 betegnél (0,3%) 2. fokú volt a thyreoiditis. Thyreoiditis miatt egy betegnél sem állították le a cemiplimab-kezelést. A thyreoiditis a 8 beteg közül 1-nél (12,5%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 6-nál (0,5%) jelentkezett elégtelen mellékvese működés, köztük 6 betegnél (0,5%) 3. fokú volt az elégtelen mellékvese működés. Az elégtelen mellékvese működés az 1281 betegből egy betegnél (<0,1%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. A 6 betegnél az elégtelen mellékvese működés kialakulásáig eltelt idő mediánja 7,5 hónap volt (tartomány: 4,2 hónap – 18,3 hónap), és a fennállás medián időtartama 2,9 hónap (tartomány: 22 nap – 6,1 hónap) volt. A 6 beteg közül 2-t (33,3%) kezeltek nagy dózisú kortikoszteroidokkal. Az elégtelen mellékvese működés a 6 beteg közül 1-nél (16,7%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 7-nél (0,5%) jelentkezett immunmediált hypophysitis, köztük 3 betegnél (0,2%) 3. fokú volt az immunmediált hypophysitis. A hypophysitis az 1281 betegből 1 betegnél (<0,1%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. A 7 betegnél a hypophysitis kialakulásáig eltelt idő mediánja 7,4 hónap volt (tartomány: 2,5 hónap–10,4 hónap), és a hypophysitis fennállásának medián időtartama 2,7 hónap volt (tartomány: 9 nap–34,9 hónap). A 7 beteg közül 3-at (42,9%) kezeltek nagy dózisú kortikoszteroidokkal. A hypophysitis a 7 beteg közül 1-nél (14,3%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 1-nél (<0,1%) jelentkezett más okkal nem magyarázható 1-es típusú diabetes mellitus (4. fokú).

Bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatások

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 24-nél (1,9%) jelentkeztek bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatások, köztük 11 betegnél (0,9%) 3. fokúak voltak a bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatások. A bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatások az 1281 betegből 3-nál (0,2%) vezettek a cemiplimab végleges leállításához. A bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatásokban szenvedő 24 betegnél a kialakulásig eltelt idő mediánja 2,0 hónap volt (tartomány: 2 nap–17 hónap), és a fennállás medián időtartama 2,9 hónap volt (tartomány: 8 nap–38,8 hónap). A 24 beteg közül 17, bőrrel kapcsolatos, immunmediált mellékhatásokban szenvedő beteg (70,8%) kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat, 10 napos medián időtartamig (tartomány: 1 nap–2,9 hónap). A bőrreakció a 24 beteg közül 17-nél (70,8%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Immunmediált nephritis

Az 1281, cemiplimabot kapó betegből 9-nél (0,7%) jelentkezett immunmediált nephritis, köztük 1 betegnél (<0,1%) 5. fokú, 1 betegnél (<0,1%) 3. fokú volt az immunmediált nephritis. Az immunmediált nephritis 1281 betegből 2-nél (0,2%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. A 9, immunmediált nephritisben szenvedő betegnél a kialakulásig eltelt idő mediánja 2,1 hónap volt (tartomány: 14 nap–12,5 hónap), és a fennállás medián időtartama 1,5 hónap volt (tartomány: 9 nap–5,5 hónap). A 9 beteg közül 6, immunmediált nephritisben szenvedő beteg (66,7%) kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat, 18 napos medián időtartamig (tartomány: 3 nap–1,3 hónap). A nephritis az 9 beteg közül 7 betegnél (77,8%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Egyéb immunmediált mellékhatások

A következő klinikailag szignifikáns, 1% alatti incidenciájú, immunmediált mellékhatások (hacsak másképp nem definiálták) jelentkeztek, a cemiplimabbal monoterápiában kezelt 1281 betegnél. Ha máshogy nem jelölték, akkor az események 3. vagy alacsonyabb fokúak voltak:

Idegrendszeri betegségek és tünetek: asepticus meningitis, paraneopláziás encephalomyelitis (5. fokú), krónikus, gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia, encephalitis, myasthenia gravis, perifériás neuropathia^a

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: myocarditis^b (5. fokú), pericarditis^c

Immunrendszeri betegségek és tünetek: immunthrombocytopaenia

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei: arthralgia (1,2%), arthritis^d, izomgyengeség, myalgia, myositis^e (4. fokú), polymyalgia rheumatica, Sjögren-szindróma

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: pruritus

Szembetegségek és szemészeti tünetek: keratitis, uveitis^f (4. fokú)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: stomatitis, immunmediált gastritis, pancreatitis (4. fokú)

a. köztük neuritis, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia és polyneuropathia.

b. köztük autoimmun myocarditis, immunmediált myocarditis és myocarditis.

c. köztük autoimmun pericarditis és pericarditis.

d. köztük arthritis, immunmediált arthritis és polyarthritis.

e. köztük myositis és dermatomyositis.

f. az összesített adatállományon kívüli klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatás.

A klinikai vizsgálatok során a következő további immunmediált mellékhatások jelentkeztek a cemiplimabbal kombinált terápiában kezelt betegeknek: vasculitis, Guillain–Barré-szindróma, központi idegrendszeri gyulladás és meningitis (4. fokú), az előfordulási gyakoriság mindegyik esetben ritka volt.

Az immunellenőrzőpont-gátlók csoportjára jellemző hatások

Más immunellenőrzőpont-gátlókkal végzett kezelések során a következő mellékhatásokról számoltak be, amelyek a cemiplimab-kezelés során is előfordulhatnak: cöliákia, exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség.

Infúzióval összefüggő reakciók

Az cemiplimabot monoterápiában kapó 1281 betegből 94-nél (7,3%) jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, köztük 2 betegnél (0,2%) 3. fokúak vagy 4. fokúak voltak. Az infúzióval összefüggő reakció 1 betegnél (<0,1%) vezetett a cemiplimab végleges leállításához. Az infúzióhoz

köthető reakció gyakori tünetei a hányinger, a láz és a hányás. Az infúzió kiváltotta reakció 94 betegből 93-nál (98,9%) szűnt meg az adatgyűjtés lezárásának időpontjáig.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, a cemiplimabnál is fennáll az immunogenitás lehetősége. A klinikai vizsgálatok során a cemiplimabot kapó 1029 beteg körülbelül 2,1%-ánál termelődtek antitestek a kezelés alatt, és körülbelül 0,3%-a mutatott tartós antitest választ. Nem mutattak ki neutralizáló antitesteket. Nem bizonyították, hogy az cemiplimab elleni antitestek termelődése módosítja a farmakokinetikai vagy biztonságossági profilt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén szorosan ellenőrizni kell a betegeknél a mellékhatások okozta jeleket és tüneteket, és megfelelő tüneti kezelést kell indítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, PD-1/PD-L1- (*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*) inhibitorok, ATC-kód: L01FF06

Hatásmechanizmus

A cemiplimab egy teljes egészében humán immunglobulin G4 (IgG4) monoklonális antitest, ami a programozott sejthalál receptor-1-hez (*programmed cell death-1*, PD-1) kötődik, és gátolja annak ligandjaival, a PD-L1-gyel és a PD-L2-vel való kölcsönhatást. A PD-1 kölcsönhatása a ligandjaival, a PD-L1-gyel és a PD-L2-vel, amiket az antigénprezentáló sejtek expresszálnak és a tumor mikrokörnyezetben a tumor- és/vagy egyéb sejtek is expresszálnak, olyan T-sejt funkciók gátlását eredményezi, mint a proliferáció, a citokinszekréció és a citotoxikus aktivitás. A cemiplimab a PD-1-nek a PD-L1- és PD-L2-ligandokhoz való kötődésének gátlásán keresztül fokozza a T-sejtválaszokat, köztük a tumorelleses válaszokat is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

CSCC

Előrehaladott CSCC

A cemiplimab hatásosságát és biztonságosságát olyan mCSCC-ben (nodalis vagy távoli) vagy laCSCC-ben szenvedő betegeknél vizsgálták az R2810-ONC-1540 klinikai vizsgálatban (1540. számú vizsgálat), akik nem voltak alkalmasak műtéti vagy sugárkezelésre. A 1540. számú vizsgálat egy olyan, II. fázisú, nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, amibe 193, mCSCC-ben vagy laCSCC-ben szenvedő beteget vontak be 1–3 csoportba, a kombinált medián utánkövetési idő pedig összesen 15,7 hónap volt. A medián utánkövetési idő 18,5 hónap volt a kéthetente 3 mg/ttkg dózist kapó mCSCC (1. csoport), 15,5 hónap a kéthetente 3 mg/ttkg dózist kapó laCSCC (2. csoport), és 17,3 hónap a háromhetente 350 mg-ot kapó mCSCC csoportban (3. csoport). Egy további kohorszban a 165, előrehaladott CSCC-ben (mCSCC vagy laCSCC) szenvedő, háromhetente 350 mg dózist kapó betegnél a medián utánkövetési idő 8,7 hónap volt (6. csoport).

A következő betegségek bármelyikében szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból: szisztémás immunszuppresszív kezelést igénylő autoimmun betegség 5 éven belül; kórtörténetben szereplő szolid szervátültetés; kórtörténetben szereplő pneumonitis az utóbbi 5 évben; korábbi PD-1/PD-L1-inhibitorral vagy más, az immunrendszert gátló gyógyszerrel történő kezelés; kezelést igénylő aktív fertőzés, köztük ismert humán immundeficiencia-vírus (HIV) fertőzés vagy aktív, hepatitis B-vírus- vagy hepatitis C-vírus-fertőzés; krónikus lymphoid leukaemia (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL); agyi metastasisok vagy a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 teljesítményszűz-pontszám.

Az 1540. számú vizsgálatban a betegeket a betegség progressziójáig, az elfogadhatatlan mértékű toxicitás jelentkezéséig, vagy a tervezett kezelés befejezéséig [3 mg/ttkg kéthetente 96 hétig (1. és 2. csoport), vagy 350 mg háromhetente 54 hétig (3. csoport)] kezelték intravénás cemiplimabbal. Ha a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegek megfelelő választ mutattak a kezelésre, a kuratív célú műtét megengedett volt. A tumorválaszt rendre 8 vagy 9 hetente értékelték (a kéthetente 3 mg/kg-ot és a háromhetente 350 mg-ot kapó betegeknél). Az 1540. számú vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a független központi értékeléssel megállapított objektív válaszarány (*objective response rate*, ORR) volt. A mCSCC-ben szenvedő betegeknél, akiknél nem volt látható külső célelváltozás, az ORR-t a szolid tumorokra vonatkozó válaszerőtelési kritériumok (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1) alapján határozták meg. Külsőleg is látható célleziók esetén (laCSCC és mCSCC), az ORR-t, a radiológiai adatok (RECIST 1.1) és a digitális képek (WHO kritériumok) független értékeléséből álló kompozit végpont alapján határozták meg a betegeknél. A fő másodlagos végpont a válasz időtartama (*duration of response*, DOR) volt a független központi értékelés alapján. Egyéb másodlagos végpont volt még többek között az ORR és a DOR a vizsgáló értékelése alapján, valamint a progressziómentes túlélés (*progression free survival*, PFS) a független központi értékelés vagy a vizsgáló értékelése alapján, a teljes túlélés (*overall survival*, OS) és a teljes válaszarány (*complete response rate*, CR) a független központi értékelés alapján, és az EORTC QLQ-C30 kérdőívben (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire Core 30*) szereplő betegek által jelentett a kimenetelben észlelt eredmények változása.

Az 1540. számú vizsgálat 1–3. csoportjában szereplő, előrehaladott CSCC-ben szenvedő 193 beteg adatainak hatásossági elemzésében 115 szenvedett mCSCC-ben és 78 szenvedett laCSCC-ben. A medián életkor 72 év volt (tartomány: 38–96): 78 beteg (40,4%) volt 75 éves vagy idősebb, 66 beteg (34,2%) volt 65 éves vagy idősebb és 75 évesnél fiatalabb, és 49 beteg (25,4%) volt 65 évesnél fiatalabb. Összesen 161 beteg (83,4%) volt férfi, és 187 beteg (96,9%) volt fehérbőrű, az ECOG PS 0 (44,6%) és 1 (55,4%) volt. A betegek 33,7%-a kapott korábban legalább 1 szisztémás daganatellenes kezelést, a betegek 81,3%-a esett át korábban műtéten daganat miatt, és a betegek 67,9%-a részesült korábban sugárkezelésben. Az mCSCC-ben szenvedő betegek 76,5%-ának voltak távoli metasztázisai, 22,6%-ának pedig csak nodalis metasztázisai voltak.

A hatásossági eredményeket az 1540. számú vizsgálat (1–3. csoport) végső elemzése alapján a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: Hatásossági eredmények – 1540. számú vizsgálat – metasztatikus CSCC adagolási csoportok szerint, lokálisan előrehaladott CSCC

Hatásossági végpontok	mCSCC cemiplimab: 3 mg/ttkg kéthetente (1. csoport) (N=59) ICR	laCSCC cemiplimab: 3 mg/ttkg kéthetente (2. csoport) (N=78) ICR	mCSCC cemiplimab: 350 mg háromhetente (3. csoport) (N=56) ICR
Megerősített objektív válaszarány (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
ORR 95%-os CI	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Teljes válasz (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%

Hatásossági végpontok	mCSCC cemiplimab: 3 mg/ttkg kéthetente (1. csoport) (N=59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/ttkg kéthetente (2. csoport) (N=78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg háromhetente (3. csoport) (N=56)
	ICR	ICR	ICR
Részleges válasz (<i>partial response</i> , PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabil betegség (SB)	15,3%	34,6%	14,3%
Progresszív betegség (PB)	16,9%	12,8%	25,0%
A válasz időtartama (DOR)			
Medián ^c (hónap) (95%-os CI)	NR (20,7; NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Tartomány (hónap)	2,8–38,9	1,9–54,6	4,2–46,3
Betegek, akiknél a DOR ≥6 hónap, %-ban	93,3%	88,6%	96,2%
A válasz kialakulásáig eltelt idő (<i>time to response</i>, TTR)			
Medián (hónap) tartomány (min:max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
Progressziómentes túlélés (PFS)^{a, c}			
6 hónap (95%-os CI)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 hónap (95%-os CI)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Teljes túlélés (OS)^{a, c}			
12 hónap (95%-os CI)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

CI: konfidenciaintervallum (*Confidence interval*); ICR: független központi értékelés (*Independent Central Review*); NR: nem érték el (*not reached*); NE: nem értékelhető (*not evaluable*).

a. Az utánkövetés medián időtartama rendre 18,5; 15,5; és 17,3 hónap volt az 1., a 2., és a 3. csoportban.

b. Kizárólag azokat a betegeket vonták be, akiknél a korábbi bőrérzettség teljesen meggyógyult; az 1540 számú vizsgálatban a laCSCC-ben szenvedő betegeknél a teljes terápiás válasz megerősítéséhez biopsziára volt szükség.

c. Kaplan-Meier-féle becslés alapján.

Hatásosság és PD-L1-státusz

Klinikai aktivitást a tumor PD-L1 expressziós státuszától függetlenül megfigyelték.

A magas kockázatú CSCC adjuváns kezelése

A C-POST vizsgálatban, amely egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, a cemiplimab hatásosságát olyan CSCC-ben szenvedő betegek adjuváns kezelésében értékelték, akiknél a műtét és a sugárkezelés után magas volt a kiújulás kockázata. A vizsgálati résztvevőknél a nodális jellemzők (extracapszuláris kiterjedés vagy ≥3 érintett nyirokcsomó) és/vagy a nem nodális jellemzők (tranzit metasztatizáció, T4 lézió, perineurális invázió vagy helyileg kiújuló tumor ≥1 további nemkívánatos jellemzővel) miatt magas volt a kiújulás kockázata, és a randomizálástól számított 2–10 héten belül fejezték be az adjuváns sugárkezelést.

A következő betegségek bármelyikében szenvedőket kizárták a vizsgálatból: szisztémás immunszuppresszív kezelést igénylő autoimmun betegség 5 éven belül; kórtörténetben szereplő szolid szerv-átültetés; korábbi allogén vagy autológ őssejttranszplantáció; nem kontrollált humán immundeficiencia vírus-, hepatitis B-vírus- vagy hepatitis C-vírus-fertőzés; vagy a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥2 teljesítményszám.

A CLL-ben szenvedő betegek akkor voltak bevonhatók, ha 6 hónapon belül nem igényeltek szisztémás kezelést a CLL-re.

A C-POST vizsgálatban 415 beteget randomizáltak 1:1 arányban cemiplimab- (N=209) vagy placebo- (N=206) kezelésre. Az 1. részben 334 beteget jelöltek ki 350 mg cemiplimab (N=171) vagy placebo (N=163) intravénás alkalmazására háromhetente 12 héten át, majd 700 mg cemiplimab vagy placebo intravénás alkalmazására hathetente további 36 héten át, és 81 beteget jelöltek ki 350 mg cemiplimab (N=38) vagy placebo (N=43) intravénás alkalmazására háromhetente legfeljebb 48 héten át. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan mértékű toxicitási reakciókig vagy legfeljebb 48 hétig folytatódott.

A vizsgálat 2. részében, amely nyílt és opcionális volt, azok a betegek, akiknél a vizsgálat során bármikor a betegség kiújult, és a placebo karban voltak, lehetőséget kaptak arra, hogy ezt követően háromhetente intravénásan 350 mg cemiplimab-kezelést kapjanak. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség kiújulása ≥ 3 hónappal a tervezett cemiplimab-kezelés 48. hete után jelentkezett, és a cemiplimab-karon voltak, lehetőség volt arra, hogy háromhetente 350 mg cemiplimabot kapjanak intravénásan. A betegeket a 2. részben legfeljebb 96 hétig kezelték.

Az elsődleges végpont a betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) volt, amely a meghatározás szerint a randomizálástól a betegség vizsgáló által dokumentált első kiújulásáig vagy a bármilyen okból bekövetkező halálig eltelt idő. Képzővizsgálatokat végeztek minden 12 hetes ciklus végén a 48 hét alatt. Az utánkövetési időszakban a képzővizsgálatot négyhavonta végezték a tervezett utánkövetés első 2 évében, majd ezt követően 6 havonta a kiújulásig.

A vizsgálati populáció jellemzői: 71 éves medián életkor (tartomány: 33–95); 83,9% férfi; 91,1% fehérbőrű, 3,1% ázsiai; 63,6% ECOG PS 0 és 36,4% ECOG PS 1 volt. A tumor helye a fej és a nyak (head and neck, HN) volt a betegek 82,7%-ánál, és nem HN a betegek 17,3%-ánál. A magas kockázat formája a betegek 58,3%-ánál nodális, a betegek 41,7%-ánál pedig kizárólag nem nodális volt.

A C-POST vizsgálat hatásossági eredményeit a 4. táblázat és az 1. ábra mutatja.

4. táblázat: A C-POST vizsgálat hatásossági eredményei magas kockázatú CSCC-ben az adjuváns elrendezésben – elsődleges elemzés

Hatásossági végpontok ^a	Cemiplimab	Placebo
	N=209	N=206
Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS)		
Események száma, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
A betegség kiújulása, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Halálos esetek száma (%) ^b	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Medián (95%-os CI) hónapokban ^c	NR (NE, NE)	49,4 (48,5; NE)
Relatív házár (95%-os CI) ^d	0,32 (0,20; 0,51)	
p-érték ^e	<0,0001	

CI: konfidenciaintervallum; NE: nem értékelhető; NR: nem érték el (adatzáras: 2024. október 4.)

a. Az utánkövetés medián időtartama: cemiplimab: 24,5 hónap; placebo: 23,8 hónap

b. Halálok, amelyeket a vizsgáló megítélése szerint DFS eseménynek tekintettek; nem tartalmazza azokat a halálozásokat, amelyek korábbi kiújulás után következtek be.

c. Kaplan–Meier-féle becslés alapján

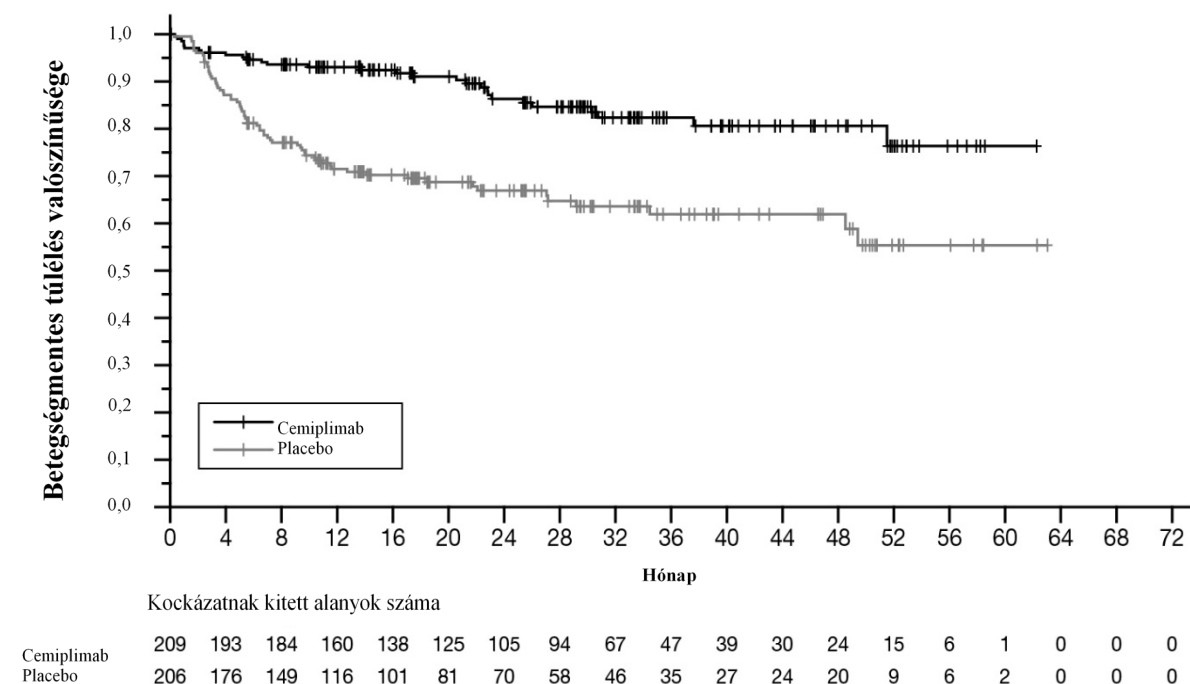
d. Stratifikált arányos házár modell alapján

e. Kétoldalas p-érték alapján

A frissített elemzés időpontjában (adatzáras: 2025. április 7.), 29 (13,9%) DFS eseményről számoltak be a cemiplimab-csoportban és 68 (33,0%) DFS eseményről a placebocsoportban, a cemiplimab-csoportban 31 hónapos, a placebocsoportban pedig 30 hónapos medián utánkövetéskor (HR: 0,35;

95%-os CI: 0,23; 0,55). Az OS-eredmények nem voltak érettek az előre meghatározott elsődleges elemzés időpontjában.

1. ábra: DFS a C-POST vizsgálatban magas kockázatú CSCC-ben adjuváns környezetben – frissített elemzés^a



^a. A frissített elemzés alapján (az adatzárás dátuma: 2025. április 7.)

BCC

A cemiplimab hatásosságát és biztonságosságát olyan laBCC-ben vagy mBCC-ben szenvedő betegeknél vizsgálták az 1620. számú vizsgálatban, akik korábbi HHI-kezelés során progressziáltak, intoleranciát mutattak, vagy (exkluzív vagy kezelési szünetekkel végzett) HHI-terápia mellett 9 hónap elteltével legfeljebb a betegség stabilizálását (SB) sikerült elérni. Az 1620. számú vizsgálat egy nyílt, multicentrikus, nem randomizált vizsgálat volt. A következő betegségek bármelyikében szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból: szisztémás immunszuppresszív kezelést igénylő autoimmun betegség 5 éven belül; kórtörténetben szereplő szolid szervátültetés; korábbi PD-1/PD-L1-inhibitorral vagy más, az immunellenőrző-pont-gátló gyógyszerrel történő kezelés; humán immundeficiencia vírus, hepatitis B-vírus- vagy hepatitis C-vírus-fertőzés; vagy a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥ 2 teljesítményszűrés-pontszám.

A vizsgálatban a betegek 350 mg intravénás cemiplimabot kaptak háromhetente 5 kilenches ciklusban, majd 4 tizenkét hetes ciklusban, legfeljebb 93 hétig. A kezelés a betegség progressziójáig, az elfogadhatatlan mértékű toxicitási reakciókig vagy a tervezett kezelés végéig folytatódott. A tumorválaszt az első 5 ciklusban 9 hetente, a 6–9. ciklusban pedig 12 hetente értékelték. A vizsgálat fő hatásossági végpontjai a független központi értékeléssel (ICR) megállapított objektív válaszarány (ORR), valamint a válasz időtartama (DOR) voltak. Fő másodlagos végpont volt az ORR és a DOR a vizsgáló értékelése (IA) alapján, a progressziómentes túlélés (PFS), a teljes túlélés (OS) és a teljes válaszarány (CR) független központi értékelés alapján, valamint a válasz kialakulásáig eltelt idő (TTR). Az mBCC-ben szenvedő betegeknél, akiknél nem volt látható külső célelváltozás, az ORR-t a szolid tumorokra vonatkozó válaszerőteljesítési kritériumok (RECIST 1.1) alapján határozták meg. Külsőleg is látható célléziók esetén (laBCC vagy mBCC), az ORR-t, a radiológiai adatok (RECIST 1.1) és a digitális képek (WHO kritériumok) független értékeléséből álló kompozit végpont alapján határozták meg a betegeknél.

Az 1620. számú vizsgálatban szereplő 138, előrehaladott BCC-s betegből 84 szenvedett laBCC-ben és 54 szenvedett mBCC-ben.

A laBCC-csoportban a medián életkor 70,0 év volt (tartomány: 42–89): 31 beteg (37%) volt 65 évesnél fiatalabb, és 53 beteg (63%) volt 65 éves vagy idősebb. Összesen 56 beteg (67%) volt férfi, és 57 beteg (68%) volt fehér bőrű, az ECOG PS 0 (61%) és 1 (39%) volt. A betegek 83%-a esett át korábban legalább 1 műtéten daganat miatt, a betegek 35%-ának korábban több mint 3 műtétje volt daganat miatt (medián: 3 műtét, tartomány 1–43), és a betegek 50%-a részesült korábban legalább egyszer sugárkezelésben (RT) (medián: 1 RT, tartomány 1–6).

Az mBCC-csoportban a medián életkor 63,5 év volt (tartomány: 38–90): 27 beteg (50%) volt 65 évesnél fiatalabb, és 27 beteg (50%) volt 65 éves vagy idősebb. Összesen 38 beteg (70%) volt férfi, és 47 beteg (87%) volt fehér bőrű, az ECOG PS 0 (67%) és 1 (33%) volt. A betegek 85%-a esett át korábban legalább 1 műtéten daganat miatt, a betegek 28%-ának korábban több mint 3 műtétje volt daganat miatt (medián: 2,0 műtét, tartomány 1–8), és a betegek 59%-a részesült korábban legalább egyszer sugárkezelésben (RT) (medián: 1 RT, tartomány: 1–4).

A vizsgálatban részt vevő 138 beteg közül korábban mindenkit kezeltek HHI-vel, és 12%-ot (16/138) vismodegibbel és sonidegibbel (különálló terápiás vonalak keretében). A 84 laBCC-beteg közül 71% (60/84) a betegség progressziója, 38% (32/84) intolerancia és 2% (2/84) kizárólag a hatás hiánya miatt hagyta abba a HHI-terápiát. Az 54 mBCC-beteg közül 76% (41/54) a betegség progressziója, 33% (18/54) intolerancia és 6% (3/54) kizárólag a hatás hiánya miatt hagyta abba a HHI-terápiát. A vizsgálóorvosok az egyes betegeknél több okot is megjelölhettek a korábbi HHI-terápia leállításának okaként.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a lokálisan előrehaladott és metasztatikus BCC-ben az 1620. számú vizsgálatban

Hatásossági végpontok	laBCC cemiplimab 350 mg háromhetente	mBCC cemiplimab 350 mg háromhetente
	N=84	N=54
		ICR
Igazolt legjobb összesített válasz (best overall response, BOR)^{a, b, c}		
Megerősített objektív válaszarány (ORR: CR + PR) (95%-os CI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	12 (22,2%) (12,0; 35,6)
Teljes válaszarány (CR) ^d (95%-os CI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Részleges válaszarány (PR)	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Progresszív betegség (PB)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
A válasz időtartama (DOR)	N=27 választ mutató	N=12 választ mutató
Medián ^e (hónap) (95%-os CI)	NR (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Tartomány (megfigyelt) (hónap)	2,1–36,8+	9,0–25,8+
Betegek, akiknél a DOR ≥6 hónap, %-ban ^e (95%-os CI)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (100; 100)
A válasz kialakulásáig eltelt idő (TTR)	N=27 választ mutató	N=12 választ mutató
Medián (hónap) (tartomány)	4,3 (2,1–21,4)	3,1 (2,0–10,5)

CI: konfidenciaintervallum; +: A végső értékeléskor folyamatban lévő jelöli; ICR: független központi értékelés; NR: nem érték el; NE: nem értékelhető

^a. Az utánpótlás medián időtartama: laBCC: 15,9 hónap, mBCC: 8,4 hónap.

^b. Beleértve 2 laBCC-beteget, akik kizárólag azzal teljesítették a bevonás feltételeit, hogy betegségük legjobb esetben stabil volt 9 hónap HHI-terápia után. A független központi értékeléssel megállapított BOR 1 betegre stabil betegség (SB), és 1 betegre nem értékelhető (NE) volt.

^c. Beleértve 3 mBCC-beteget, akik kizárólag azzal teljesítették a bevonás feltételeit, hogy betegségük legjobb esetben stabil volt 9 hónap HHI-terápia után. A független központi értékelés szerint megállapított

- BOR 1 betegre részleges válasz (PR), és 2 betegre stabil betegség (SB) volt.
- d. Az 1620. számú vizsgálatban részt vevő, lokálisan előrehaladott BCC-ben szenvedő betegeknél a teljes terápiás válasz megerősítéséhez biopsziára volt szükség.
- e. Kaplan-Meier-féle becslés alapján.

Hatásosság és PD-L1-státusz

Klinikai aktivitást, a tumor PD-L1 expressziós státuszától függetlenül megfigyeltek.

NSCLC

Az NSCLC elsővonalbeli kezelése cemiplimab-monoterápiával

A cemiplimab hatásosságát és biztonságosságát az 1624. számú nyílt, multicentrikus, randomizált vizsgálatban platina tartalmú kemoterápiával összevetésben vizsgálták, olyan lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akik definitív sugárkezelésre nem voltak alkalmasak, vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedtek, és a daganat PD-L1-et expresszált $\geq 50\%$ -os expresszálo tumorsejt arány mellett a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx teszttel meghatározva.

A vizsgálatba összesen 710 beteget vontak be.

A vizsgálatból kizárták az EGFR, ALK vagy ROS1 genomikus tumoraberrációval rendelkező betegeket, és a következő jellemzők bármelyikével rendelkező betegeket: Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥ 2 teljesítménystátusz-pontszám; szisztémás immunuszuppresszív kezelést igénylő, kontrollálatlan fertőzés, hepatitis B- vagy hepatitis C-vírussal, vagy HIV-vel; korábbi interstitialis tüdőbetegség; nem dohányzó előélet; szisztémás immunuszuppresszív kezelést igénylő autoimmun betegség 2 éven belül. Az agyi metasztázisokkal kezelt betegek beválogathatók voltak, ha megfelelő kezelésen estek át, és a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre. Az állapot stabilizálódását és a kezelés hatásosságát radiológiai vizsgálatokkal nem kellett megerősíteni a belépéshez.

A randomizációt a szövettani eredmények (laphámsejtes és nem laphámsejtes), valamint földrajzi régiók (Európa, Ázsia, a világ többi része) alapján stratifikálták. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták 3 hetente legfeljebb 108 hétig 350 mg intravénás cemiplimabot kapó csoportba, vagy a vizsgálatot végző választása alapján a következő platina tartalmú, 4–6 ciklusos kemoterápiás kezelésekre: paklitaxel + ciszplatin vagy karboplatin; vagy gemcitabin + ciszplatin vagy karboplatin; vagy pemetrexed + ciszplatin vagy karboplatin opcionális pemetrexed fenntartó kezeléssel követve (utóbbi kezelési rend laphámsejtes NSCLC esetén nem volt javallott).

A betegeket a betegség RECIST 1.1 szerinti progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve legfeljebb 108 hétig kezelték cemiplimabbal. Ha cemiplimab-kezelés esetén független központi értékeléssel (*independent review committee*, IRC) megállapították a betegség RECIST 1.1 szerinti progresszióját, a cemiplimabbal való kezelés ezt követően is folytatódhatott további 4 szövettanilag specifikus kemoterápiás ciklussal a betegség további progressziójáig. Ha kemoterápiás kezelés esetén független központi értékeléssel megállapították a betegség RECIST 1.1 szerinti progresszióját, a kezelés cemiplimabbal folytatódhatott a betegség további progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve legfeljebb 108 hétig. A 203 kemoterápiára randomizált beteg közül, akiknél a független központi értékelés RECIST 1.1 szerinti betegségprogressziót állapított meg, 150 beteg (73,9%) tért át cemiplimab-kezelésre. A tumorstátuszt 9 hetente értékelték. Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a teljes túlélés (OS) és a progressziómentes túlélés (PFS) voltak, amelyeket az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (IRC) állapított meg a RECIST 1.1 verziója alapján. A fő másodlagos hatásossági végpont mutatója az objektív válaszarány (ORR) volt.

A beválogatott 710 beteg kiindulási jellemzői a következők voltak: a medián életkor 63 év volt (45% volt 65 éves vagy idősebb), 85% volt férfi, 86% volt fehér bőrű, az ECOG teljesítménystátusz pontszáma 0 (27%) és 1 (73%) volt, és a betegek 12%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi metasztázis. A betegségjellemzők a következők voltak: lokálisan előrehaladott (16%), metasztatikus (84%), laphámsejtes (44%) és nem laphámsejtes (56%).

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a kemoterápiával összehasonlítva a cemiplimabra randomizált betegeknek a teljes túlélés (OS) és a progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében.

A vizsgálat hatásossági eredményeit a 6. táblázat, a 2. ábra és a 3. ábra tartalmazza.

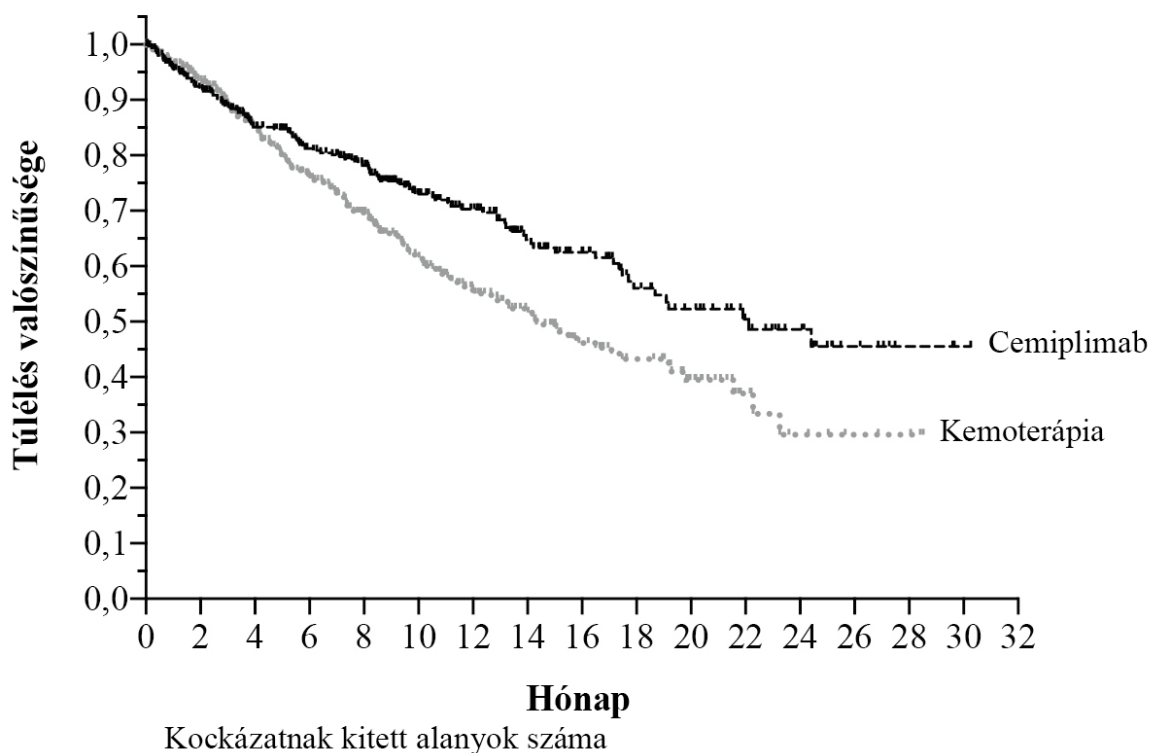
6. táblázat: Az 1624. számú vizsgálat hatásossági eredményei nem kissejtes tüdőcarcinomában

Hatásossági végpontok ^a	Cemiplimab 350 mg háromhetente N=356	Kemoterápia N=354
Teljes túlélés (OS)		
Halálozások száma (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediánérték hónapokban ^b (95%-os CI)	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-érték ^d	0,0022	
OS arány a 12. hónapban (95%-os CI) ^b	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Események száma (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Relatív hazard (95%-os CI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS arány a 12. hónapban (95%-os CI) ^b	38% (32; 44)	7% (4; 11)
Objektív válaszarány (%) (ORR)^e		
ORR (95%-os CI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Teljes válasz	3,1	0,8
Részleges válasz	33,4	19,8
Válasz időtartama (DOR)	N=130 választ mutató	N=73 választ mutató
Mediánérték hónapokban ^b	21,0	6,0
Tartomány hónapokban	(1,9+; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Betegek, akiknél a DOR ≥6 hónap, %-ban	69%	41%

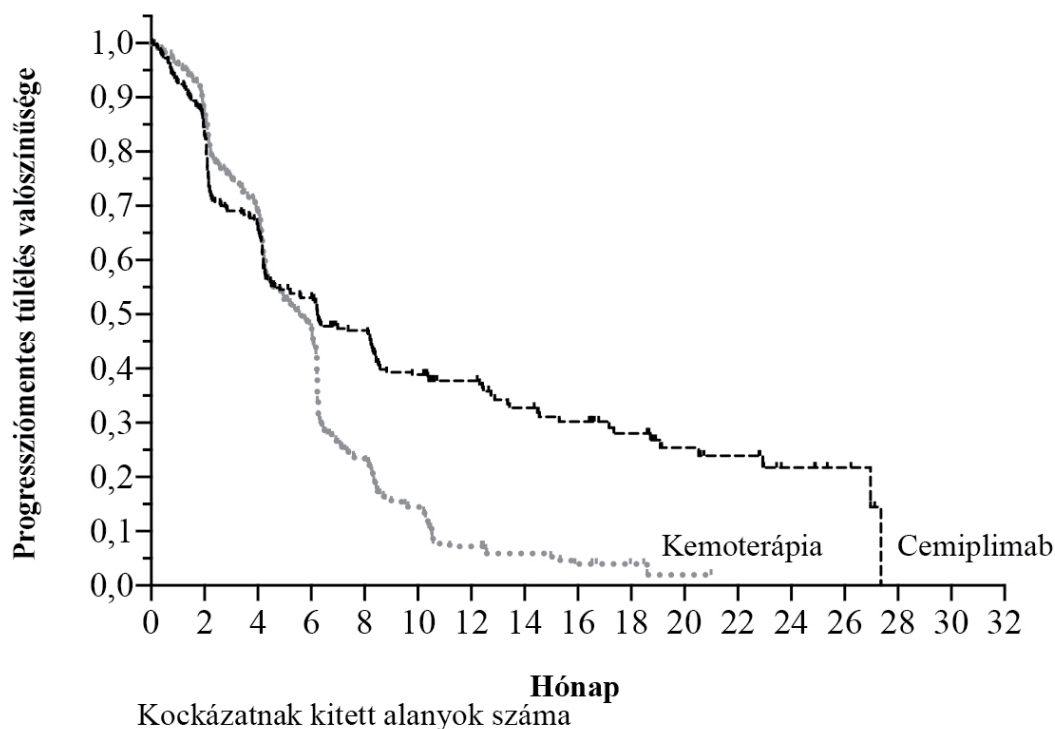
CI: konfidenciaintervallum; NE: nem értékelhető; +: A végső értékeléskor folyamatban lévő jelöli

- Az utánkövetés medián időtartama: cemiplimab: 13,1 hónap, kemoterápia: 13,1 hónap.
- Kaplan–Meier-féle becslés alapján.
- Stratifikált arányos hazard modell alapján.
- Kétoldalas p-érték alapján.
- A pontos Clopper–Pearson-féle konfidenciaintervallum alapján.

2. ábra: Teljes túlélés NSCLC-ben – 1624. számú vizsgálat



3. ábra: Progressziómentes túlélés NSCLC-ben – 1624. számú vizsgálat



Az NSCLC elsővonalbeli kezelése cemiplimab+platina alapú kemoterápia kombinációval

A cemiplimab és a platina alapú kemoterápia kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát a 16113. számú, randomizált, multicentrikus, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatban értékelték 466 olyan betegnél, akik lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvedtek, és nem voltak alkalmasak definitív radiokemoterápiára vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedtek, függetlenül a daganat PD-L1 expressziós státuszától, és akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést metasztatikus NSCLC-re. Kizárólag az EGFR, ALK vagy ROS1 genetikai mutációk vizsgálatának elvégzése volt kötelező a 16113. számú vizsgálatban való részvételhez.

Az EGFR, ALK vagy ROS1 genetikai mutációval bírók, a szisztémás immunuszuppresszáns kezelést igénylő betegek, valamint azok, akik aktív hepatitis B- vagy hepatitis C-fertőzésben nem kontrollált HIV-fertőzésben szenvedtek, vagy a szisztémás kezelést igénylő, fennálló vagy a közelmúltban fennállt autoimmun betegségben szenvedők nem voltak alkalmasak a vizsgálatra. Azok a betegek, akiknek anamnézisében agyi metasztázis szerepelt, akkor voltak bevonhatók a vizsgálatba, ha megfelelő kezelést kaptak, és a neurológiai státuszuk rendeződött legalább 2 héttel a randomizálás előtt. A stabil státuszt vagy a terápiás választ nem volt szükséges radiológiai vizsgálattal igazolni.

A randomizálást a szövettan (laphámsejtes vagy nem laphámsejtes) és a PD-L1 expressziós státusz (<1% vs. 1–49% vs. ≥50%) szerint, VENTANA PD-L1- (SP263) teszt alapján rétegezték. A betegeket intravénás cemiplimab (háromhetente 350 mg 108 hétig) + platina alapú kemoterápiás (háromhetente 4 cikluson át) kezelésre vagy intravénás placebo (háromhetente 108 hétig) + platina alapú kemoterápiás (háromhetente 4 cikluson át) kezelésre randomizálták (2:1 arányban).

A cemiplimab- vagy a placebokezelést a RECIST 1.1 alapján meghatározott betegségprogresszióig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, vagy legfeljebb 108 hétig folytatták. A kemoterápiát 4 cikluson át alkalmazták, majd ezután pemetrexed fenntartó kezelést alkalmaztak a klinikai indikációnak megfelelően vagy a RECIST 1.1 alapján meghatározott betegségprogresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A 16113. vizsgálatban alkalmazott kemoterápia karboplatin vagy ciszplatín volt paklitaxellel vagy pemetrexeddel kombinációban, kötelező fenntartó pemetrexed kezelési renddel. A tumorstátuszt a 9. héttől kezdve 9 hetente értékelték az 1. évben, majd az 55. héttől kezdve 12 hetente a 2. évben. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A fő másodlagos hatásossági végpontok pedig a vizsgálati besorolást nem ismerő, központi értékelők által a RECIST 1.1 alapján meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) és az objektív válaszarány (ORR) voltak.

A 466 betegből 327-nél (70%) mutatták ki a tumor PD-L1-expresszióját (a tumorsejtek ≥1%-ában). Közülük 217 beteg volt a cemiplimab+kemoterápia-kombinációt kapó csoportban, 110 beteg pedig a placebót+kemoterápiát kapó csoportban. A tumorsejtek ≥1%-ában PD-L1-et expresszáló daganatban szenvedő 327 betegnél a kiindulási jellemzők a következők voltak: medián életkor 62 év (38%-uk volt 65 éves vagy idősebb), 83% férfi, 87% fehérbőrű, az ECOG teljesítményszátusz 16%-uknál 0, míg 83%-uknál 1 volt, 6%-uk anamnézisében szerepelt agyi metasztázis; a betegek 51%-a aktív dohányos volt, 34%-a dohányzott korábban és 15%-a sosem dohányzott (kevesebb mint 100 cigarettát szívott el életében). A betegség (14%-uknál) lokálisan előrehaladott, (86%-uknál) metasztatikus, (45%-uknál) laphámsejtes szövettani típusú, és (55%-uknál) nem laphámsejtes szövettani típusú volt.

A 16,4 hónapos medián utánkövetési időnél elvégzett teljes populációra vonatkozó elsődleges elemzés alapján a vizsgálat a cemiplimab+kemoterápia kombinációra randomizált betegek teljes túlélésének statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a placebo+kemoterápia kombinációra randomizált betegekhez képest.

A tumorsejtek ≥1%-ában PD-L1-et expresszáló daganatban szenvedő betegekre vonatkozó hatásossági eredményeket a 7. táblázat, valamint a 4. és 5. ábra mutatja.

7. táblázat: A 16113. számú vizsgálat hatásossági eredményei nem kisesejtes tüdőcarcinomában (a tumorsejtek $\geq 1\%$ -ában PD-L1-et expresszáló daganatban szenvedő betegek)^a

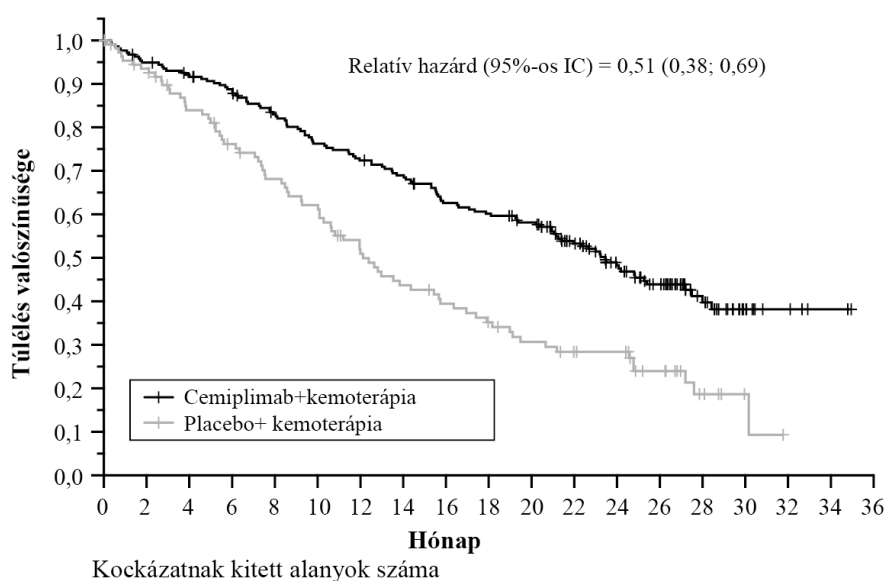
Végpontok ^a	Cemiplimab+kemoterápia N=217	Placebo+kemoterápia N=110
Teljes túlélés (OS)		
Halálozások száma (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI) ^b	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Relatív hazard (95%-os CI) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Események száma (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Objektív válaszarány (%) (ORR)		
ORR (95%-os CI) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Teljes válasz- (CR) arány	2,8	0
Részleges válasz- (PR) arány	45,2	22,7
A válasz időtartama (DOR)		
Mediánérték hónapokban ^b (tartomány)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

CI: konfidenciaintervallum; NE: nem értékelhető; +: Folyamatban lévő válasz (az adatbázis lezárásának dátuma: 2021. június 14.)

- a. Az utánkövetés medián időtartama: cemiplimab+kemoterápia: 15,9 hónap; placebo+kemoterápia: 16,1 hónap.
b. Kaplan–Meier-féle becslés alapján.
c. Stratifikált arányos hazard modell alapján.
d. A pontos Clopper–Pearson-féle konfidenciaintervallum alapján.

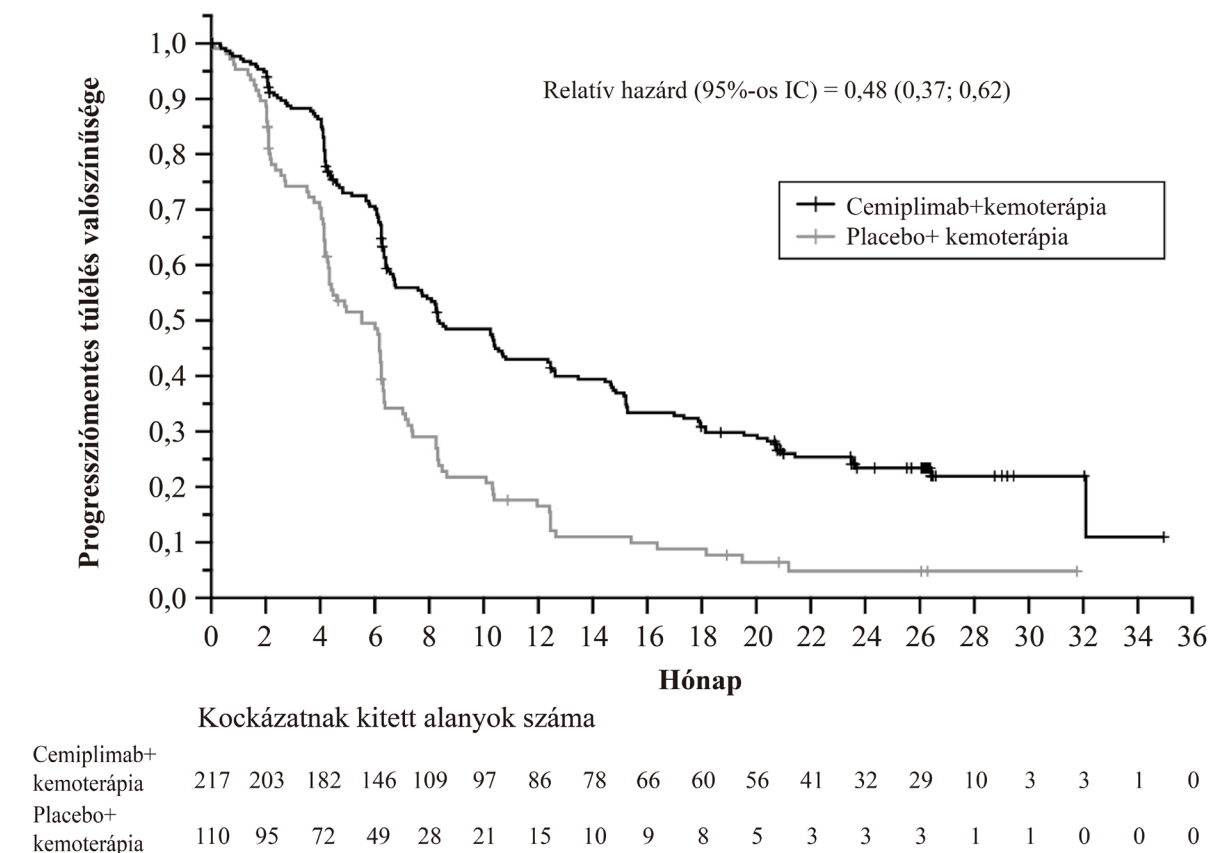
Az előre meghatározott végső elemzéskor, 27,9 hónapos medián utánkövetési időnél, a tumorsejtek $\geq 1\%$ -ában PD-L1-et expresszáló daganatban szenvedő, cemiplimab+kemoterápia kombinációs kezelésre randomizált betegek továbbra is klinikailag jelentős előnyt mutattak a túlélés és a progressziómentes túlélés tekintetében, a kizárólag kemoterápiával kezelt betegekhez képest.

4. ábra: Teljes túlélés NSCLC-ben (a tumorsejtek $\geq 1\%$ -ában PD-L1-et expresszáló daganatban szenvedő betegeknél) – 16113. számú vizsgálat – (végső elemzés)^a



a. A teljes túlélésre vonatkozó végső elemzés alapján (az adatbázis lezárásának dátuma: 2022. június 14.)

5. ábra: Progressziómentes túlélés NSCLC-ben (a tumorsejtek $\geq 1\%$ -ában PD-L1-et expresszáló daganatban szenvedő betegekénél) – 16113. számú vizsgálat – (végső elemzés)^a



^a. A progressziómentes túlélésre vonatkozó végső elemzés alapján (az adatbázis lezárásának dátuma: 2022. június 14.)

Méhnyakrák

A cemiplimab hatásosságát és biztonságosságát értékelték önmagában vagy bevacizumabbal kombinációban alkalmazva az 1676. számú, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban, rekurrens vagy metasztatikus méhnyakrákban szenvedő olyan betegekénél, akiknél a betegség a platina alapú kemoterápia alkalmazása alatt vagy után progrediált. A betegeket a PD-L1 tumorexpressziós státuszuktól függetlenül bevonták a vizsgálatba. A vizsgálatból kizárták azokat az autoimmun betegségben szenvedő betegeket, akik 5 éven belül szisztémás immunszuppresszáns-kezelést igényeltek, vagy korábban PD-1/PD-L1 elleni kezelést kaptak.

A hatásossági elemzésnél a földrajzi régiót (Észak-Amerika, Ázsia, a világ többi része) és a szövettant [laphámsejtes hisztológia (SCC), adenocarcinoma / adenosquamosus hisztológia (AC)] használták rétegzési tényezőként. A randomizálást az alapján is rétegezték, hogy a betegek kaptak-e korábban bevacizumab-kezelést, valamint, hogy milyen az ECOG teljesítménystátuszuk. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták vagy 3 hetente 350 mg dózisban alkalmazott intravénás cemiplimab-kezelésre vagy a vizsgálóorvos döntése alapján a következő intravénás kemoterápiás kezelések egyikére: pemetrexed, topotekán, irinotekán, gemcitabin, vagy vinorelbin. A kezelést legfeljebb 96 hétig folytatták.

A kezelést a betegség progressziójáig, az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig vagy a tervezett kezelés befejezéséig alkalmazták. A tumorvizsgálatokat az első 24 hétben 6 hetente, majd ezt követően 12 hetente végezték. Az elsődleges hatásossági végpont az SCC-ben megfigyelt OS majd utána a teljes populációban megfigyelt OS volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé a PFS, a RECIST 1.1 alapján meghatározott ORR, és a vizsgálóorvos értékelés alapján megállapított DOR

tartozott.

A betegek medián életkora 51 év volt (22–87 év). 63% volt fehérbőrű, 29% ázsiai, 3,5% pedig feketebőrű. 49%-uk kapott korábban bevacizumab-kezelést, 47%-uknál 0, 53%-uknál pedig 1 volt az ECOG PS. 78%-uk SCC-ben, 22%-uk AC-ben, 94%-uk pedig metasztatikus betegségben szenvedett. A rekurrens vagy metasztatikus betegségben szenvedők 57%-a kapott 1, 43%-a pedig több mint 1 korábbi kezelési vonalat. Az utánkövetés medián időtartama a teljes populációnál az elsődleges elemzés során 18,2 hónap volt.

A cemiplimab alkalmazásakor a kemoterápiával összehasonlítva az OS statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki az SCC-ben szenvedő betegeknél és a teljes populációnál is.

A hatásossági eredményeket a 8. táblázat, a 6. ábra és a 7. ábra tartalmazza.

8. táblázat: Hatásossági eredmények méhnyakrákban – 1676. számú vizsgálat

Tablázat: Hatásosság-eredmények nem-nyakrákban 1076. száma vizsgálata				
	Laphámsejtes hisztológia (SCC) (N=477)		Teljes populáció (N=608)	
Hatásossági végpontok	350 mg cemiplimab 3 hetente (n=239)	kemoterápia (n=238)	350 mg cemiplimab 3 hetente (n=304)	kemoterápia (n=304)
Teljes túlélés (OS) ^a				
Halálesetek száma (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Mediánérték hónapokban (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-érték ^d	0,00306		0,00011	
Progressziómentes túlélés (PFS) ^a				
Események száma (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediánérték hónapokban (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-érték ^d	0,00026		0,00048	
Objektív válaszarány (ORR) (%) ^a				
ORR (95%-os 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)
Válasz időtartama (DOR) ^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Mediánérték hónapokban ^b (95%-os CI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Az utánkövetés medián időtartama: 18,2 hónap (az adatgyűjtés lezárásának időpontja 2021. január 4. volt).

b. Kaplan–Meier-féle becslés alapján.

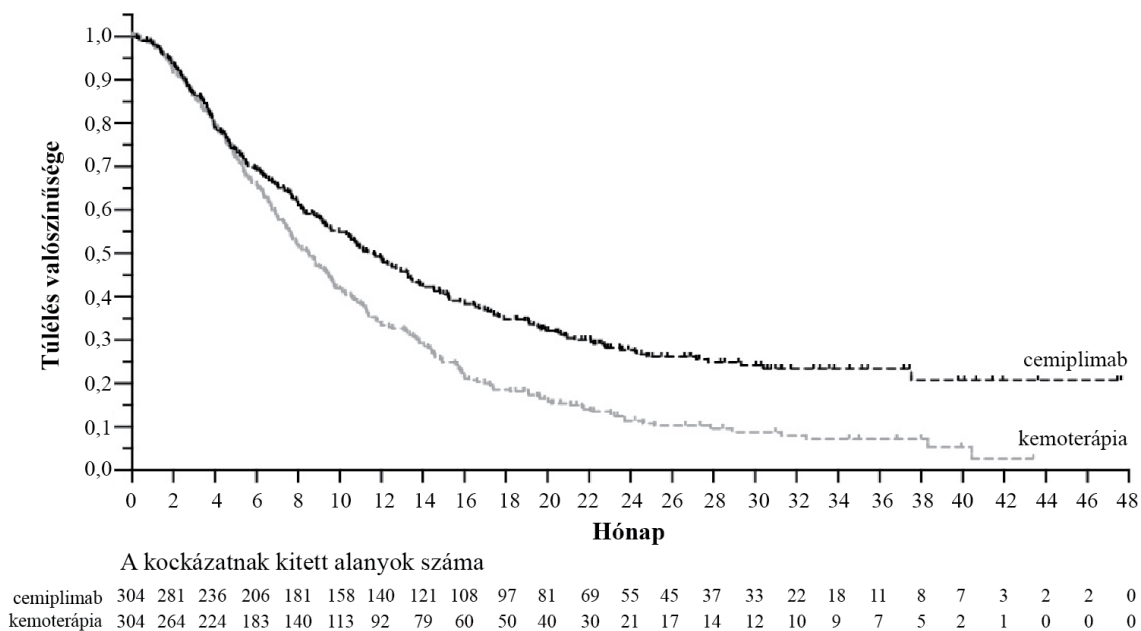
c. Hisztológia és földrajzi régió alapján rétegzett arányos hazard modell alapján.

d. Egyoldalas p-érték rétegzett arányos hazard modell alapján (cemiplimab vs. kemoterápia).

e. A pontos Clopper–Pearson-féle konfidenciaintervallum alapján.

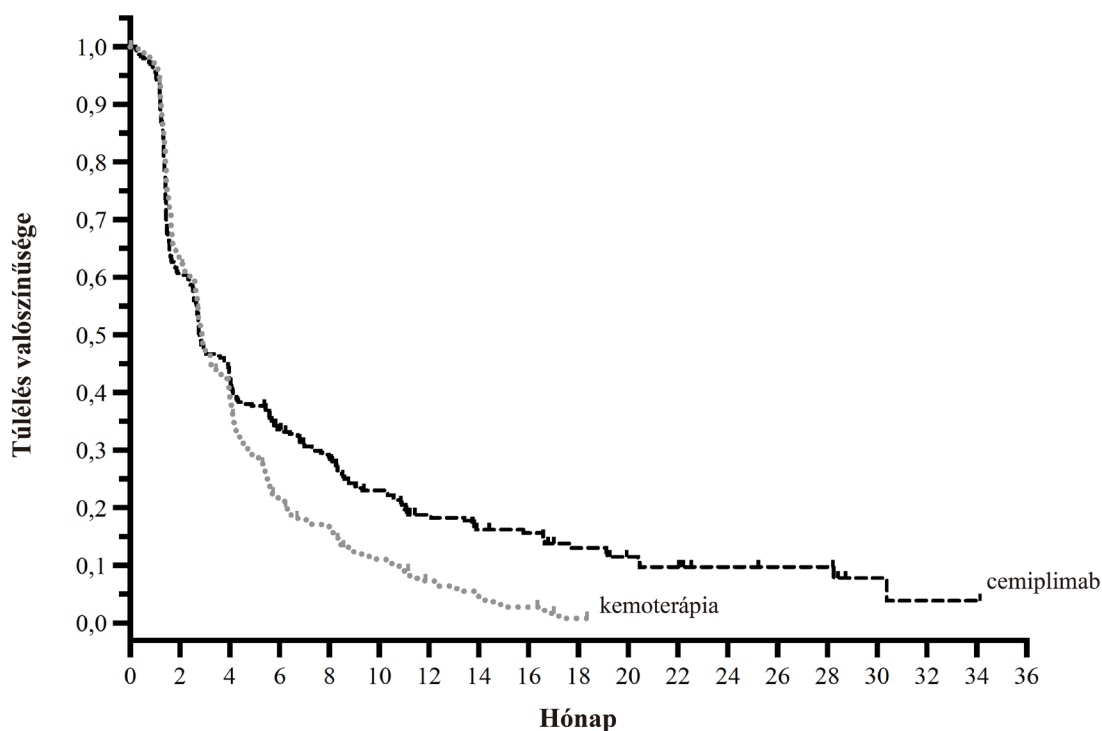
Egy, a teljes túlélésre vonatkozó, frissített elemzésben (az adatgyűjtés lezárásának időpontja 2022. január 4.), amelyet 30,2 hónapos medián utánpótlási időnél végeztek, a cemiplimab továbbra is előnyösnek bizonyult a túlélés tekintetében a kemoterápiával összehasonlítva (relatív hazard: 0,66, 95%-os CI [0,55; 0,79]) (lásd 6. ábra).

6. ábra: Teljes túlélés méhnyakrákban az 1676. számú vizsgálatban – teljes populáció (frissített elemzés)^a



^a. Egy, a teljes túlélésre vonatkozó, frissített elemzés eredményei alapján, amelyet egy évvel az elsődleges elemzés után végeztek.

7. ábra: Progressziómentes túlélés méhnyakrákban az 1676. számú vizsgálatban – teljes populáció (elsődleges elemzés)



A kockázatnak kitett alanyok száma

cemiplimab	304	181	129	95	79	55	38	29	27	17	13	11	7	6	6	2	1	1	0
kemoterápia	304	179	110	58	43	27	16	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Alcsoportelemzések

Egy, a teljes túlélésre vonatkozó, a szövettan alapján vizsgált, frissített, feltáró jellegű elemzésben, a relatív hazard az SCC-csoportban 0,69 (95%-os CI: 0,56; 0,85), az AC-csoportban pedig 0,55 (95%-os CI: 0,36; 0,81) volt.

Egy feltáró jellegű alcsoportelemzést végeztek a túlélésre vonatkozóan egy klinikai vizsgálati próbával (VENTANA PD-L1 SP263 próba) kimutatott PD-L1 tumorsejt-expressziós státusz meghatározásával. A 608 beválasztott beteg 42%-ának esetében álltak rendelkezésre minták, amelyeknél vizsgálták a PD-L1 státuszt. E minták között 64% volt PD-L1 $\geq 1\%$, 36% pedig PD-L1 $< 1\%$. A teljes túlélésre vonatkozó, frissített, feltáró jellegű elemzésben, 30,2 hónapos medián utánkövetés alatt, a relatív hazard a PD-L1 $\geq 1\%$ -ot mutató csoportban 0,70 (95%-os CI: 0,48; 1,01) volt, a PD-L1 $< 1\%$ -ot mutató csoportban pedig 0,85 (95%-os CI: 0,53; 1,36).

Idősek

Monoterápia

A klinikai vizsgálatok során cemiplimab-monoterápiát kapó 1281 betegből 52,2% (669/1281) volt 65 évesnél fiatalabb, 25,9% (332/1281) volt 65 éves vagy idősebb, de 75 évesnél fiatalabb, és 21,9% (280/1281) volt 75 éves vagy idősebb.

A hatásosság tekintetében az idősebb betegek és a fiatalabb betegek között nem találtak különbséget. A megfigyelt trendek alapján úgy tűnik, hogy a cemiplimab-monoterápiás kezelés esetén, a 65 éves vagy idősebb betegek között nagyobb gyakorisággal fordult elő súlyos nemkívánatos esemény és a kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyása, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél.

Kombinációs kezelés

A klinikai vizsgálatok során cemiplimab+kemoterápia kombinációt kapó 312 betegből 59% (184/312) volt 65 évesnél fiatalabb, 35,3% (110/312) volt 65 éves vagy idősebb, de 75 évesnél fiatalabb, és 5,8% (18/312) volt 75 éves vagy idősebb.

A biztonságosság és a hatásosság tekintetében a cemiplimab+platina alapú kemoterápia kombinációval kezelt idősebb és fiatalabb betegek között nem találtak különbséget.

Gyermekek és serdülők

A cemiplimab hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját 57 gyermek korú és fiatal felnőtt betegnél értékelték az 1690. számú vizsgálatban, akiknél visszaeső vagy refrakter, szolid és CNS-tumor, újonnan diagnosztizált diffúz intrinzikus pontinglioma (DIPG), újonnan diagnosztizált magas fokú glióma (HGG) vagy visszatérő HGG volt jelen. A nyílt, multicentrikus vizsgálat két fázisból állt, az I. fázisból és a hatásossági fázisból, amiket párhuzamosan végeztek.

Az I. fázisban a cemiplimab-monoterápia biztonságosságát és farmakokinetikáját 25 (18 évesnél fiatalabb) betegnél vizsgálták: 8 relapszált vagy refrakter szolid tumorban és 17 relapszált vagy refrakter CNS-tumorban szenvedő betegnél. Tizenhat szolid vagy CNS-tumorban szenvedő beteg kéthetente 3 mg/ttkg cemiplimab-dózist, 9 CNS-tumorban szenvedő beteg pedig kéthetente 4,5 mg/ttkg cemiplimab-dózist kapott. A hatásossági fázisban a cemiplimab és a sugárterápia kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 32 (3–25 éves), CNS-tumorban szenvedő betegnél: 11 betegnél újonnan diagnosztizált DIPG, 12 betegnél újonnan diagnosztizált HGG és 9 betegnél visszatérő HGG esetében. Minden 12 éves vagy idősebb beteg 3 mg/ttkg dózisu cemiplimabot kapott kéthetente, a 3 évet betöltött és 12 évesnél fiatalabb betegek pedig 4,5 mg/ttkg dózist kaptak kéthetente. A cemiplimabot 30 perces intravénás infúzió formájában adták be.

A cemiplimab és a sugárterápia kombinációjának hatásosságát a vizsgált populációkban nem állapították meg, mivel a teljes túlélés vagy a progressziómentes túlélés javulását nem sikerült kimutatni a korábbi adatokhoz képest.

Új kockázatokat vagy biztonságossági jeleket nem azonosítottak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A koncentrációra vonatkozó adatokat 1063, különböző szolid tumorban szenvedő, cemiplimabot intravénásan kapó betegnél gyűjtötték, és ezeket az adatokat együtt vizsgálták egy populáció farmakokinetikai analízisben.

A háromhetente 350 mg-os dózissnál a cemiplimab átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációja a 59 mg/l-es $C_{mélyponti}$ - és az infúzió beadásának végén mért 171 mg/l-es C_{max} -értékek közötti tartományban volt. A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 4 hónapnyi kezelést követően állt be.

A szolid tumorban szenvedő betegeknél a háromhetente 350 mg és a kéthetente 3 mg/ttkg dózisok esetén, a dinamikus egyensúlyi állapotban a cemiplimab-expozíció hasonló volt.

A magas kockázatú CSCC-ben szenvedő betegeknél az átlagos szimulált koncentrációkat egy frissített, populációs PK-modell és adagolási rendenként 1000 virtuális beteg segítségével hozták létre. Ezeknél a betegeknél, háromhetente 350 mg dózissnál 12 hétig, majd hathetente 700 mg dózissnál 36 további hétig az egyensúlyi állapotban mért átlagos cemiplimab-koncentrációk 52,5 mg/l $C_{mélyponti}$ -érték és 233 mg/l koncentráció az infúzió végén (C_{max}) és háromhetente 350 mg dózissnál 48 hétig az egyensúlyi állapotban mért átlagos cemiplimab-koncentrációk 66,3 mg/l $C_{mélyponti}$ -érték és 154 mg/l infúzió végén (C_{max}) mért koncentráció között voltak.

Felszívódás

A cemiplimab intravénásan alkalmazandó, így a biohasznosulása teljes.

Eloszlás

A cemiplimab elsődlegesen az érrendszerben oszlik el, dinamikus egyensúlyi állapotban mért eloszlási térfogata (V_{ss}) 5,9 liter. A medián T_{max} a 30 perces infúzió végén jelentkezik.

Biotranszformáció

Mivel a cemiplimab egy fehérje, specifikus anyagcsere vizsgálatokat nem végeztek. A cemiplimab várhatóan peptidekre és aminosavakra bomlik le.

Elimináció

A cemiplimab clearance-e a kéthetente 1–10 mg/ttkg dózisoknál lineáris. A cemiplimab clearance-e az első dózis után körülbelül 0,25 l/nap. A teljes clearance idővel körülbelül 11%-kal csökken, így a dinamikus egyensúlyi állapotban (*steady-state*) mért clearance-e (CL_{ss}) 0,22 l/nap; a clearance csökkenését nem tekintik klinikailag relevánsnak. Az egy adagolási intervallumon belüli átlagos felezési idő dinamikus egyensúlyi állapotban 22 nap.

Linearitás/nonlinearitás

A kéthetente 1 mg/ttkg és 10 mg/ttkg közötti cemiplimab adagolási rend esetében, lineáris és dózisarányos farmakokinetikát figyeltek meg, mely a szisztémás célmediált útvonal telítődésére utal.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy az alábbi tényezőknek nincs klinikailag szignifikáns hatásuk a cemiplimab expozícióra: életkor, nem, testtömeg, rassz, daganattípus, albuminszint, vesekárosodás és enyhe–közepesen súlyos májkárosodás.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikát gyermek- és serdülő korú betegek körében egy frissített populációs PK-modell alapján becsülték meg, ami 1227, intravénás cemiplimab-monoterápiában részesült, különböző szolid tumorban szenvedő felnőtt PK-adatait tartalmazza, összevonva 55, 1 és 24 éves kor közötti gyermek- és serdülő korú, valamint fiatal felnőtt beteg PK-adataival, akik cemiplimabot kaptak intravénásan 3 mg/ttkg vagy 4,5 mg/ttkg dózisban kéthetente, sugárkezeléssel vagy anélkül. A gyermek- és serdülő korú betegek expozíciója hasonló volt a háromhetente 350 mg cemiplimabot intravénásan kapó felnőttekéhez, míg a 12 évesnél fiatalabb, kéthetente 4,5 mg/ttkg-ot kapó gyermek- és serdülő korú betegeknél valamivel magasabb expozíciót tapasztaltak. Összességében a legalacsonyabb előre jelzett medián $C_{mélyponyi,ss}$ - és a legmagasabb $C_{max,ss}$ -értékek az összes gyermek- és serdülő korú beteg esetében a háromhetente 350 mg cemiplimabot intravénásan kapó felnőtt betegek esetében megfigyelt tartományon belül voltak.

Vesekárosodás

A vesekárosodás cemiplimab expozícióra gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai elemzés során értékelték enyhe (kreatinin-clearance 60–89 ml/perc; n=396), közepes (kreatinin-clearance 30–59 ml/perc; n=166), vagy súlyos (kreatinin-clearance 15–29 ml/perc; n=7) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Nem találtak klinikailag jelentős különbséget a cemiplimab expozíció tekintetében a vesekárosodásban szenvedő betegek, és a normál veseműködésű betegek között. A cemiplimabot 21 ml/perc alatti kreatinin-clearance-ű betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás cemiplimab expozícióra gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai elemzés során értékelték. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (n=22) (összbilirubin [TB] a normál érték felső határának 1,0–1,5-szerese, és bármekkora glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) érték mellett) és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (n=3) (összbilirubin [TB] a normál érték felső határának 1,5–3-szorosa, és bármekkora glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) érték mellett) nem találtak klinikailag jelentős különbséget a cemiplimab expozíció tekintetében a normál májműködésű betegekkel összehasonlítva. Az cemiplimabot súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs elegendő adat ahhoz,

hogy adagolási ajánlatot lehessen adni (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cemiplimab karcinogén, illetve genotoxikus potenciáljának értékelésére vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. A cemiplimabbal állatkísérletes reprodukív vizsgálatokat nem végeztek (lásd 4.6 pont). Ahogy arról a szakirodalomban is beszámoltak, a PD-1/PD-L1 jelátviteli út, az immuntolerancia fenntartásával szerepet játszik a terhesség fenntartásában, és vizsgálatok kimutatták, hogy a PD-1 receptor gátlása a terhesség korai megszakadásához vezet. Spontán vetélések és/vagy magzatfelszívódások emelkedését mutatták ki, korlátozott PD-L1-expressziót mutató állatoknál (knock-out vagy anti-PD-1/PD-L1 monoklonális antitestek jelenléte), mind egereknél, mind majmoknál. Ezen állatfajok esetében a foeto-maternalis kapcsolat hasonló az emberéhez.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Szacharóz
L-prolin
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt gyógyszereket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Felbontás után

Felbontás után a készítményt azonnal hígítani kell, és infúzióban be kell adni (a gyógyszer beadása előtti hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban).

Az infúzió elkészítése után

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha a hígított oldatot nem azonnal adják be, a használat közbeni tárolási idő és a felhasználás előtti feltételek a felhasználó felelőssége.

A felhasználás közbeni kémiai és fizikai stabilitás az alábbiak szerint bizonyított:

- szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on, az infúzió elkészítésétől számítva az infúzió beadásának végéig, legfeljebb 8 órán át.
Vagy
- hűtőszekrényben, 2 °C–8 °C-on, az infúzió elkészítésétől számítva az infúzió beadásának végéig, legfeljebb 10 napon át. A felhasználás előtt várja meg, amíg a hígított oldat szobahőmérsékletre melegszik.

Nem fagyasztható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A LIBTAYO egy, szürke, FluroTec bevonatú klorobutil dugóval és lepattintható kupakkal lezárt, 10 ml-es, átlátszó, 1. típusú injekciós üvegben kerül forgalomba.

Dobozonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Elkészítés és beadás

- Az injekciós üveget az alkalmazás előtt ránézéssel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e benne szilárd részecskék vagy elszíneződés. A LIBTAYO tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, mely nyomokban áttetsző vagy fehér színű szemcséket tartalmazhat.
- Az injekciós üveget ki kell dobni, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy szilárd részecskéket tartalmaz az áttetsző vagy fehér színű szemcsék nyomain felül.
- Ne rázza az injekciós üveget.
- Szívjon fel 7 ml-t (350 mg) a LIBTAYO injekciós üvegből és fecskendezze át egy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Óvatosan forgatva keverje el az oldatot. Ne rázza fel az oldatot. A hígított oldat végső koncentrációja 1 mg/ml és 20 mg/ml között kell, hogy legyen. A 700 mg-os dózisokhoz 2 injekciós üveget használjon.
- A LIBTAYO-t intravénás infúzióban adják be 30 percen át, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő képességű, szerelékbe épített vagy a szerelékhez csatlakoztatható szűrő alkalmazásával (0,2–5 mikrométeres pórusméret).
- Nem adható be más gyógyszerekkel együtt, azonos infúziós szereléken át.

A LIBTAYO kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1376/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. június 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Amerikai Egyesült Államok

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A LIBTAYO egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóprogram tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módjait és a program minden egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a LIBTAYO-t forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan felírni vagy alkalmazni fogja a LIBTAYO-t, hozzáférjen/megkapja a következő oktatási csomagot:

- **A betegkártyát**

- **A betegkártyának** az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:
 - Figyelmeztető üzenet a beteget bármikor, ideértve a sürgősségi ellátást is, kezelő egészségügyi szakemberek számára, miszerint a beteg LIBTAYO-kezelés alatt áll.
 - Az immunmediált mellékhatások (pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathiák, bőrrel kapcsolatos immunmediált mellékhatások, nephritis és egyéb immunmediált mellékhatások) és az infúzióval összefüggő reakciók fő jeleinek vagy tüneteinek ismertetése, valamint annak fontossága, hogy tünetek jelentkezése esetén a kezelőorvost azonnal értesíteni kell.
 - A LIBTAYO-t felíró orvos elérhetőségei.
 - Annak fontossága, hogy semmilyen tünetet se kíséreljenek meg saját maguk kezelni anélkül, hogy előtte konzultáltak volna a kezelőorvossal.
 - Annak fontossága, hogy a betegkártyát mindig hordják magukkal, és mutassák meg minden orvosi vizsgálat során azon egészségügyi szakembernek, aki nem a LIBTAYO-t felíró orvos (pl. a sürgősségi osztály egészségügyi dolgozói).
 - Emlékeztető, hogy a beteg az ismert vagy feltételezett gyógyszer mellékhatásokat a nemzeti hatóság felé is jelezheti.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIBTAYO 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
cemiplimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 50 mg cemiplimabot tartalmaz.
Injekciós üvegenként 350 mg cemiplimabot tartalmaz 7 ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-prolin, poliszorbát 80, szacharóz, és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz
350 mg/7 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1376/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LIBTAYO 350 mg steril koncentrátum
cemiplimab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

350 mg/7 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

LIBTAYO 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz cemiplimab

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés alatt végig tartsa magánál a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a LIBTAYO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LIBTAYO beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a LIBTAYO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LIBTAYO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LIBTAYO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LIBTAYO egy rákellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga a cemiplimab, ami egy monoklonális antitest.

A LIBTAYO a következők kezelésére javallott felnőtteknél:

- egy bőrráktípus, az úgynevezett előrehaladott laphámsejtes (szkvamózus) bőrkarcinóma (angol betűszóval: CSCC) esetén;
- egy bőrráktípus, az úgynevezett előrehaladott bazálsejtes karcinóma (angol betűszóval: BCC) esetén, amelyre Ön korábban hedgehog-jelátviteli útvonalgátlót kapott, de a kezelés nem vált be vagy nem volt tolerálható;
- egy tüdőráktípus, az úgynevezett előrehaladott nem kissejtes tüdőkarcinóma (angol betűszóval: NSCLC) esetén;
- egy ráktípus, az úgynevezett méhnyakrák esetén, ami kemoterápia alkalmazása alatt vagy után rosszabbodott.

A LIBTAYO-t műtét után a CSCC eltávolítására használják, hogy megelőzzék a rák kiújulását (adjuváns terápia).

A LIBTAYO előrehaladott nem kissejtes tüdőkarcinóma (angol betűszóval: NSCLC) kezelésére kemoterápiával kombinációban is adható. Ha kemoterápiás kezelést is kap, akkor fontos, hogy olvassa el annak a gyógyszernek a betegájékoztatóját is. Ha bármilyen kérdése van a gyógyszerekkel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

A LIBTAYO segíti az immunrendszert a rák elleni küzdelemben.

2. Tudnivalók a LIBTAYO beadása előtt

Nem alkalmazható Önnél a LIBTAYO:

- ha allergiás a cemiplimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha úgy gondolja, hogy esetleg allergiás, vagy nem biztos benne, a LIBTAYO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LIBTAYO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- autoimmun betegségben szenved (olyan betegség, amikor a szervezet megtámadja a saját sejtjeit);
- szervátültetésen esett át, egy másik embertől származó csontvelőtranszplantáción esett át vagy előjegyezték (allogén hemopoetikus őssejttranszplantáció);
- tüdő- vagy légzésproblémái vannak;
- májbetegsége van;
- vesebetegsége van;
- cukorbetegsége (diabétesze) van;
- bármilyen más betegsége van.

A LIBTAYO az immunrendszerre hat. Gyulladást okozhat a szervezet egyes részeiben. Ezen mellékhatás kockázata nagyobb lehet, ha Ön már eleve autoimmun betegségben (olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg) szenved. Autoimmun betegségének gyakori fellángolását is tapasztalhatja, ami azonban az esetek többségében enyhe.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt a LIBTAYO-t beadják Önnek.

Figyelje a mellékhatásokat

A LIBTAYO okozhat néhány súlyos mellékhatást, melyekről azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát. Ezek a mellékhatások a kezelés során bármikor vagy akár a kezelés után is jelentkezhetnek. Egnél több mellékhatás is jelentkezhet egy időben.

Ezek a súlyos mellékhatások a következők:

- bőrproblémák;
- tüdőproblémák (tüdőgyulladás/pneumonitisz);
- bélrendszeri problémák (kolitisz);
- májproblémák (májgyulladás/hepatitisz);
- hormontermelő mirigyekkel kapcsolatos problémák – főleg pajzsmirigy, agyalapi mirigy, mellékvese és hasnyálmirigy;
- 1-es típusú cukorbetegség, benne a diabéteszes ketoacidózis (cukorbetegség miatt a vér elsavasodása);
- veseproblémák (vesegyulladás vagy veseelégtelenség);
- központi idegrendszeri problémák (például agyhártyagyulladás/meningitisz);
- infúzióval összefüggő reakciók;
- izomrendszeri problémák (az izmok gyulladása, miozitisz);
- a szívizom gyulladása (miokarditisz);
- olyan betegség, amely során az immunrendszer sok, egyébként normális, a fertőzések ellen védő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel. Ez különféle tüneteket okozhat (hemofagocitás limfohisztocitózis – ennek jeleit és tüneteit lásd a „Lehetséges mellékhatások” pontban);
- a hasnyálmirigy gyulladása, amely során hasi fájdalom, hányinger és hányás jelentkezhet (hasnyálmirigy-gyulladás/pancreatitis);

- egyéb testrészekkel kapcsolatos problémák (lásd „Lehetséges mellékhatások”).

Figyeljen oda ezekre a mellékhatásokra a LIBTAYO-kezelés alatt. Lásd „Lehetséges mellékhatások” 4. pont. Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat Önnek a súlyosabb reakciók megelőzése és a tünetek enyhítése érdekében. Kezelőorvosa el is halaszthatja a következő LIBTAYO-adagot vagy le is állíthatja a kezelést.

Gyermekek és serdülők

A LIBTAYO nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a LIBTAYO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi vagy szedte valaha:

- Idelaliszib nevű rákellenes gyógyszer;
- olyan gyógyszerek, melyek gyengítik az immunrendszerét – például a kortikoszteroidok, köztük a prednizon. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a LIBTAYO hatását. Ugyanakkor, ha Ön már LIBTAYO-kezelést kap, kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat, hogy csökkentse a LIBTAYO lehetséges mellékhatásait.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A LIBTAYO árthat születendő gyermekének.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a LIBTAYO-kezelés alatt teherbe esett.
- Ha Ön fogamzóképes, akkor – a terhesség elkerülése érdekében- hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia:
 - a LIBTAYO-kezelés alatt, és
 - az utolsó adag alkalmazása után, még legalább 4 hónapig.
- Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia ezen időszak alatt.

Szoptatás

- Ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog, a gyógyszer alkalmazása előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Ne szoptasson a LIBTAYO-kezelés alatt, és az utolsó adag alkalmazása után, még legalább 4 hónapig.
- Nem ismert, hogy a LIBTAYO kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LIBTAYO nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha fáradtnak érzi magát, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

A LIBTAYO L-prolint tartalmaz

Ez a gyógyszer 105 mg L-prolint tartalmaz minden 7 ml-es injekciós üvegben, ami megfelel 15 mg/ml-nek. Az L-prolin ártalmas lehet a hiperprolinémiában szenvedő betegeknek. Ez egy olyan ritka genetikai rendellenesség, ami az L-prolin szervezetbeni felhalmozódásával jár. Ha Ön hiperprolinémiában szenved, ne alkalmazza ezt a gyógyszert, kivéve, ha kezelőorvosa ezt javasolta.

A LIBTAYO poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 14 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 7 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 2 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell beadni a LIBTAYO-t?

- A LIBTAYO-t kórházban vagy klinikán – a daganatos betegségek kezelésében tapasztalt kezelőorvos felügyelete mellett – fogják beadni.
- A LIBTAYO-t cseppinfúzióban, vénán keresztül (intravénás infúzióban) fogják beadni.
- Az infúziós kezelés körülbelül 30 percig tart.

A készítmény ajánlott adagja

A LIBTAYO-t általában 3 hetente alkalmazzák 350 mg dózisban.

Ha a CSCC műtét utáni kiújulásának megelőzése érdekében adják, akkor a kezelés 350 mg-os adagban háromhetente 48 hétig, vagy 350 mg-os adagban háromhetente 12 hétig, majd 700 mg-os adagban hathetente, összesen 48 hétig adható.

Kezelőorvosa dönti el, hogy mekkora adag LIBTAYO-t fog kapni, és hogy hány kezelésre lesz szüksége.

Kezelőorvosa, bizonyos mellékhatások miatt vérvizsgálatot fog végezni a kezelés során.

Ha kimarad egy adag

Amilyen gyorsan csak lehet, forduljon kezelőorvosához, és kérjen egy új időpontot. Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egy adagját se hagyja ki.

Ha idő előtt abbahagyják Önnél a LIBTAYO alkalmazását

Ne hagyja abba a LIBTAYO-kezelést anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélte volna. A kezelés abbahagyása a gyógyszer hatásának a megszűnéséhez vezethet.

Betegkártya

A betegtájékoztatóban szereplő információk megtalálhatók a betegkártyán, amit kezelőorvosa adott át Önnek. Fontos, hogy őrizze meg a betegkártyát, és mutassa meg partnerének vagy gondozójának.

Ha további kérdései merülnek fel a kezeléssel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni a kezelés előnyeit és kockázatait.

A LIBTAYO az immunrendszerre fejt ki hatását, és gyulladást idézhet elő a szervezet bizonyos részeiben (lásd 2. pont „Figyelje a mellékhatásokat”). A gyulladás súlyosan károsíthatja a szervezetét és kezelést igényelhetnek, vagy a LIBTAYO-kezelés leállítását teszik szükségessé. Bizonyos gyulladásos állapotok halálhoz is vezethetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha a következő jelek vagy tünetek bármelyikét tapasztalja, vagy a már fennálló tünetek rosszabbodnak:

- **Bőrproblémák**, pl. bőrkiütés vagy viszketés, hólyagok a bőrön vagy fekélyek a szájban vagy egyéb nyálkahártyákon.
- **Tüdőproblémák (tüdőgyulladás/pneumonitisz)**, pl. újonnan jelentkező, vagy rosszabbodó köhögés, nehézlégzés vagy mellkasi fájdalom.
- **Bélrendszeri problémák (kolitisz)**, pl. gyakran véres vagy nyákos gyakori hasmenés, a

szokásosnál élénkebb bélmozgások, fekete vagy szurokszínű széklet, és súlyos hasi fájdalom vagy nyomásérzékenység.

- **Májproblémák (májgyulladás/hepatitisz)**, pl. a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, erős hányinger vagy hányás, jobb oldali hasi fájdalom, álmoság, sötét (tea színű) vizelet, a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások, a szokásoshoz képest csökkent étvágy.
- **Hormontermelő mirigyekkel kapcsolatos problémák**, pl. nem múltó fejfájás vagy szokatlan fejfájás, gyors szívverés, fokozott izzadás, a szokásosnál nagyobb mértékű fázás vagy forróságérzés, nagyfokú fáradtság, szédülés vagy ájulás, testtömeg növekedés vagy testtömeg csökkenés, a szokásosnál erősebb éhség- vagy szomjúságérzet, hajhullás, székrekedés, mélyebbé váló hang, nagyon alacsony vérnyomás, szokásosnál gyakoribb vizelési inger, hányinger vagy hányás, hasi fájdalom, hangulat vagy viselkedésbeli változások (csökkent nemi vágy, ingerlékenység vagy feledékenység).
- **1-es típusú cukorbetegség vagy diabéteszes ketoacidózis tünetei**, köztük a szokásosnál erősebb éhség- vagy szomjúságérzet, gyakoribb vizelési inger, testtömegcsökkenés, fáradtság vagy hányinger, hasi fájdalom, gyors és mély légzés, zavartság, szokatlan álmoság, édes illatú lehelet, édes vagy fémcsípő ízű szájíz, vagy a vizelet és az izzadság szagának megváltozása.
- **Veseproblémák (vesegyulladás vagy veseelégtelenség)**, pl. szokásosnál ritkább vizeletürítés, véres vizelet, bokák duzzanata, és a szokásosnál gyengébb éhségérzet.
- **Infúzióval összefüggő reakciók (esetenként súlyosak vagy életveszélyesek lehetnek)**, pl. hidegrázás, remegés vagy láz, viszketés vagy bőrkiütés, kipirulás vagy arcduzzanat, nehézlégzés vagy zihálás, szédülés vagy ájulásérzés, háti vagy nyaki fájdalom, hányinger, hányás vagy hasi fájdalom.
- **Egyéb testrészekkel kapcsolatos problémák**, pl.:
 - **Idegrendszeri problémák**, pl. fejfájás vagy nyakmerevség, láz, fáradtság vagy gyengeség érzése, hidegrázás, hányás, zavartság, emlékeztet zavarok vagy álmoság, rohamok, nem létező dolgok látása vagy hallása (hallucinációk), súlyos izomgyengeség, a karok vagy a lábak bizsergése, zsibbadása, gyengesége vagy égő érzése, végtagbénulás;
 - **Izom vagy ízületi problémák**, pl. ízületi fájdalom vagy duzzanat, izomfájdalom, izomgyengeség vagy merevség;
 - **Látásproblémák**, pl. látás megváltozása, szemfájdalom vagy vörösség, fényérzékenység;
 - **Szív és keringési problémák**, pl. a szívverés megváltozása, gyors szívverés, egy szívverés kimaradása vagy szívdobogásérzés, mellkasi fájdalom, nehézlégzés;
 - **Egyéb**: a szervezet számos részén, szájban, szemben, orrban, torokban és a bőr felső rétegében jelentkező szárazság, véraláfutás a bőrön vagy vérzés, megnagyobbodott máj és/vagy lép, nyirokcsomó-megnagyobbodás.

A következő mellékhatásokról számoltak be a klinikai vizsgálatok során a kizárólag cemiplimabbal kezelt betegeknél:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- fáradtságérzés;
- izom- vagy csontfájdalom;
- bőrkiütés;
- hasmenés (laza széklet);
- csökkent vörösvértestszám;
- hányinger;
- étvágytalanság;
- viszketés;
- székrekedés;
- köhögés;
- hasi fájdalom;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányás;
- nehézlégzés;
- láz;
- húgyúti fertőzés;
- fejfájás;
- duzzanat (vizenyő/ödéma);
- pajzsmirigyproblémák (pajzsmirigy túlműködése vagy alulműködése);
- magas vérnyomás;
- emelkedett májenzimszintek a vérben;
- megvastagodott, pikkelyesen hámló vagy kérges bőrterületek (aktinikus keratózis);
- köhögés, tüdőgyulladás;
- infúzióval összefüggő reakciók;
- májgyulladás;
- bélgyulladás (hasmenés, a szokásosnál élénkebb bélmozgások, fekete vagy szurokszerű széklet és súlyos hasi fájdalom vagy nyomásérzékenység);
- a száj gyulladása;
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények;
- az idegek gyulladása, mely bizsergést, zsibbadást, gyengeséget vagy égő fájdalmat okoz a karokban és a lábokban;
- vesegyulladás.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ízületi fájdalom, duzzanat, sokízületi gyulladás (poliartritisz) és ízületi folyadékgyülem;
- véraláfutás a bőrön vagy vérzés;
- pajzsmirigygyulladás;
- a szívizom gyulladása, mely nehézlégzéssel, szabálytalan szívveréssel, fáradtságérzéssel, vagy mellkasi fájdalommal járhat;
- a mellékvese csökkent hormontermelése;
- izomgyengeség;
- az agyalapnál (az agy alsó része) található agyalapi mirigy gyulladása;
- a szívét körülvevő burok gyulladása;
- a test több részén, a szájtól a szemig terjedően, az orrán, a torokban és a bőr felső rétegénél jelentkező szárazság;
- az izmok gyulladása, amely során izomfájdalom vagy izomgyengeség jelentkezhet (miozitisz) és bőrküttéssel járhat (dermatomiozitisz);
- gyomornyálkahártya-gyulladás;
- izomfájdalom vagy -merevség (polimialgia reumatika);
- a hasnyálmirigy gyulladása (pancreatitis). A jelek és tünetek közé tartozhat a hasi fájdalom, a hányinger és a hányás.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő burok gyulladása, melyet általában fertőzés okoz;
- 1-es típusú cukorbetegség, melynek tünetei közé tartozhat a szokásosnál erősebb éhség- vagy szomjúságérzet, gyakoribb vizelési inger, testtömeg csökkenés és fáradtság vagy diabéteszes ketoacidózis;
- szemfájdalom, irritáció, viszketés vagy vörösség, gyulladás, homályos látás, a fény kellemetlen érzést okoz, fényérzékenység (uveitisz és keratitisz);
- az idegek átmeneti gyulladása, amely fájdalmat, gyengeséget, és bénulást okoz a végtagokban;
- olyan állapot, mely során izomgyengeség alakul ki és az izmok könnyen elfáradnak, izomfájdalom

Egyéb jelentett mellékhatások (ezen mellékhatások gyakorisága nem ismert):

- az átültetett szerv kilökődése;
- húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, sürgető vizelési inger, véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.
- hemofagocitás limfohisztocitózis: olyan betegség, amely során az immunrendszer túl sok, egyébként normális, a fertőzések ellen védő sejtet, az úgynevezett hisztocitát és limfocitát termel. A tünetek közé tartozhat a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkiütés, a nyirokcsomó-megnagyobbodás, a légzési problémák, a könnyen kialakuló véraláfutás és a szívproblémák;
- cöliákia (ami a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár);
- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség).

A következő mellékhatásokról számoltak be a klinikai vizsgálatok során a cemiplimab+kemoterápia kombinációval kezelt betegeknél:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- csökkent vörösvértestszám;
- hajhullás;
- izom- vagy csontfájdalom;
- hányinger;
- fáradtságérzés;
- az idegek gyulladása, ami bizsergést, zsibbadást, gyengeséget vagy égő fájdalmat okoz a karokban és a lábakban;
- magas vércukorszint;
- csökkent étvágy;
- emelkedett májenzimszintek a vérben;
- fehérvérsejtek (neutrofilek) számának csökkenése;
- székrekedés;
- a vérlemezkek számának csökkenése;
- nehézlégzés;
- bőrkiütés;
- hányás;
- testtömegcsökkenés;
- alvászavar;
- hasmenés (laza széklet);
- egy vérben lévő fehérje, az albumin csökkent szintje.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények;
- pajzsmirigyproblémák (a pajzsmirigy túlműködése vagy alulműködése);
- köhögés, tüdőgyulladás;
- viszketés;
- vesegyulladás;
- a belek gyulladása (hasmenés, a szokásosnál élénkebb bélmozgások, fekete vagy szurokszerű széklet, súlyos hasi fájdalom vagy érzékenység);
- ízületi fájdalom, duzzanat, sokízületi gyulladás (poliartritisz) és ízületi folyadékgyülem.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- pajzsmirigygyulladás;
- infúzióval összefüggő reakciók;

- 1-es típusú cukorbetegség, aminek tünetei közé tartozhat a szokásosnál erősebb éhség- vagy szomjúságérzet, gyakoribb vizelés, testtömegcsökkenés és fáradtság.

Egyéb jelentett mellékhatások (ezen mellékhatások gyakorisága nem ismert):

- cöliákia (ami a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár);
- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LIBTAYO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha a hígított oldatot nem azonnal adják be, a használat közbeni tárolási idő és a felhasználás előtti feltételek a felhasználó felelőssége.

A felhasználás közbeni kémiai és fizikai stabilitás az alábbiak szerint bizonyított:

- szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on, az infúzió elkészítésétől számítva az infúzió beadásának végéig, legfeljebb 8 órán át.
Vagy
- hűtőszekrényben, 2 °C–8 °C-on, az infúzió elkészítésétől számítva az infúzió beadásának végéig, legfeljebb 10 napon át. A felhasználás előtt várja meg, amíg a hígított oldat szobahőmérsékletűre melegszik.

A fel nem használt infúziós oldatot ne tárolja újbóli felhasználás céljából. A fel nem használt infúziós oldatot nem szabad újból felhasználni, és meg kell semmisíteni a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LIBTAYO?

A készítmény hatóanyaga a cemiplimab:

- Egy ml koncentrátum 50 mg cemiplimabot tartalmaz.
- Injekciós üvegenként 350 mg cemiplimabot tartalmaz 7 ml koncentrátumban.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-prolin, szacharóz,

poliszorbát 80, és injekcióhoz való víz.

Milyen a LIBTAYO külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A LIBTAYO koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, mely nyomokban áttetsző vagy fehér színű szemcséket tartalmazhat.

Dobozonként 1 injekciós üveget tartalmaz, melyben 7 ml koncentrátum van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Polska

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

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

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

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Használati útmutató

Elkészítés

- Az injekciós üveget az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e benne szilárd részecskék vagy nem színeződött-e el. A LIBTAYO tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, mely nyomokban áttetsző vagy fehér színű szemcséket tartalmazhat.
- Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy az áttetsző vagy fehér színű szemcsék nyomai mellett szilárd részecskéket tartalmaz, az injekciós üveget ki kell dobni.
- Ne rázza az injekciós üveget.
- Szívjon ki 7 ml-t (350 mg) a LIBTAYO injekciós üvegből és fecskendezze át egy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%) glükóz injekciós oldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Óvatosan forgatva keverje el az oldatot. Ne rázza fel az oldatot. A hígított oldat végső koncentrációja 1 mg/ml és 20 mg/ml között kell, hogy legyen. A 700 mg-os dózisokhoz 2 injekciós üveget használjon.
- A LIBTAYO kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A hígított oldat tárolása

A LIBTAYO nem tartalmaz tartósítószer.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha a hígított oldatot nem azonnal adják be, a használat közbeni tárolási idő és a felhasználás előtti feltételek a felhasználó felelőssége.

A felhasználás közbeni kémiai és fizikai stabilitás az alábbiak szerint bizonyított:

- szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on, az elkészítésétől számítva az infúzió beadásának végéig, legfeljebb 8 órán át.
Vagy
- hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között, az elkészítésétől számítva az infúzió beadásának végéig, legfeljebb 10 napon át. A felhasználás előtt várja meg, amíg a hígított oldat szobahőmérsékletűre melegszik.

Nem fagyasztható!

Az alkalmazás módja

- A LIBTAYO intravénás infúzióban alkalmazható. Intravénás infúzióban adandó be 30 percen át, steril, pirogén-mentes, alacsony fehérjekötő képességű, szerelékbe épített vagy a szerelékhez csatlakoztatható szűrő alkalmazásával (0,2–5 mikrométeres pórusméret).
- Nem adható be más gyógyszerekkel együtt, azonos infúziós szereléken át.