ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 50 mg cemiplimabu.

Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml.

Cemiplimab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w hodowli zawiesiny komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka o poj. 7 ml zawiera 105 mg L-proliny i 14 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 6,0 i osmolalności w zakresie od 300 do 360 mmol/kg. Roztwór może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek w fiolce jednorazowego użycia.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry
Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC lub locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Produkt leczniczy LIBTAYO stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z CSCC z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu chirurgicznym i radioterapii (kryteria wyboru podano w punkcie 5.1).

Rak podstawnokomórkowy skóry
Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. locally advanced basal cell carcinoma, laBCC lub metastatic basal cell carcinoma, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. hedgehog pathway inhibitor, HHI).

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na ≥50% komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NDRP.

Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PD-L1 na ≥1% komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:
- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NDRP.

Rak szyjki macicy
Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.

Badanie PD-L1 w przypadku pacjentów z NDRP
Pacjentów z NDRP należy ocenić pod kątem leczenia w oparciu o ekspresję PD-L1 w obrębie nowotworu potwierdzoną zwalidowanym testem (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy CSCC, NDRP, BCC i nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy

Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.

Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Leczenie adjuwantowe CSCC wysokiego ryzyka

Zalecana dawka cemiplimabu podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut
- 350 mg co 3 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie 700 mg co 6 tygodni, lub
- 350 mg co 3 tygodnie.

Leczenie można kontynuować do wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub do osiągnięcia 48 tygodni całkowitego leczenia.

Modyfikacje dawkowania
Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu poradzenia sobie z działaniami niepożądanymi przedstawiono w Tabeli 1.

Szczegółowe zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tabeli 1 (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia

Działanie niepożądane[a]	Nasilenie[b]	Modyfikacja dawkowania	Dodatkowa interwencja
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym			
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	Stopnia 2.	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3. lub 4. lub nawrotowe stopnia 2.	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 2 do 4 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie okrężnicy	Stopnia 2. lub 3.	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia okrężnicy lub biegunki i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 4. lub nawrotowe stopnia 3.	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie wątroby	Stopnia 2. ze zwiększeniem AspAT lub AlAT >3 i ≤5×GGN lub bilirubina całkowita >1,5 i ≤3×GGN	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się nasilenia zapalenia wątroby i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku, lub wartości AspAT lub AlAT powrócą do poziomu wyjściowego po zakończeniu stopniowej redukcji dawki kortykosteroidu	
	Stopnia ≥3. ze zwiększeniem AspAT lub AlAT >5×GGN lub bilirubina	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa

<table>
<tr><td></td><td>całkowita >3×GGN</td><td></td><td>redukcja dawki</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Niedoczynność tarczycy</td><td rowspan="2">Stopnia 3. lub 4.</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Zastosowanie leczenia zastępczego hormonami tarczycy według wskazań klinicznych</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynności tarczycy do stopnia 0. lub 1., lub jeśli niedoczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Nadczynność tarczycy</td><td rowspan="2">Stopnia 3. lub 4.</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Zastosowanie leczenia objawowego</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy nadczynności tarczycy do stopnia 0. lub 1., lub jeśli nadczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Zapalenie tarczycy</td><td rowspan="2">Stopnia od 3. do 4.</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Zastosowanie leczenia objawowego</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy zapalenia tarczycy do stopnia 0. lub 1. lub jeśli zapalenie tarczycy zostanie uznane za stabilne klinicznie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Zapalenie przysadki mózgowej</td><td rowspan="2">Stopnia od 2. do 4.</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki, a ponadto zastosowanie zastępczego leczenia hormonalnego według wskazań klinicznych</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia przysadki mózgowej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku lub jeśli zapalenie przysadki zostanie uznane za stabilne klinicznie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Niedoczynność nadnerczy</td><td rowspan="2">Stopnia od 2. do 4.</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki i terapia hormonalna, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynność nadnerczy i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę lub równoważnej dawki innego leku, lub jeśli niedoczynność nadnerczy zostanie uznana za stabilną klinicznie</td></tr>
<tr><td>Cukrzyca typu 1</td><td>Stopnia 3. lub 4. (hiperglikemia)</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Zastosowanie leczenia lekami hipoglikemizującymi według wskazań klinicznych</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy cukrzycy do stopnia 0. lub 1. lub jeśli zostanie uznana za stabilną klinicznie</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Skórne działania niepożądane</td><td rowspan="2">Stopnia 2., jeśli utrzymuje się przez więcej niż jeden tydzień,
stopnia 3. lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) lub martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN)</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku</td></tr>
<tr><td>Stopnia 4. lub potwierdzony SJS lub TEN</td><td>Trwałe odstawienie produktu leczniczego</td><td>Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Reakcje skórne o podłożu immunologicznym lub inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, u pacjentów leczonych wcześniej idelalizybem</td><td rowspan="2">Stopnia 2.</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej lub innego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku</td></tr>
<tr><td>Stopnia 3. lub 4. (z wyłączeniem endokrynopatii) lub nawrotowe stopnia 2.</td><td>Trwałe odstawienie produktu leczniczego</td><td>Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek</td><td rowspan="2">Podwyższone stężenie kreatyniny stopnia 2.</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia objawów zapalenia nerek i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>Podwyższone stężenie kreatyniny stopnia 3. lub 4.</td><td>Trwałe odstawienie produktu leczniczego</td><td>Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

(obejmujące między innymi następujące działania: paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni, odrzucenie przeszczepu narządów miąższowych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, małopłytkowość immunologiczna, zapalenie naczyń, bóle stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, bóle mięśni, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena, świąd, zapalenie rogówki, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym, zapalenie jamy ustnej i limfohistiocytoza hemofagocytarna)</td><td rowspan="2">Stopnia 2. lub 3. w zależności od rodzaju reakcji</td><td>Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO</td><td>Zastosowanie leczenia objawowego, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku</td></tr>
<tr><td>– Stopnia 3. w zależności od rodzaju reakcji lub stopnia 4. (z wyjątkiem endokrynopatii)

– Toksyczność neurologiczna stopnia 3. lub 4.

– Zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia stopnia 3. lub 4.

– Potwierdzona limfohistiocytoza hemofagocytarna

– Nawrotowe działanie niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3.

– Utrzymujące się działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 2. lub 3., trwające 12 tygodni lub dłużej (z wyjątkiem endokrynopatii)</td><td>Trwałe odstawienie produktu leczniczego</td><td>Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki</td></tr>
</table>

	– Brak możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu - prednizonu do 10 mg lub mniej, lub równoważnej dawki innego leku na dobę w ciągu 12 tygodni		
Reakcje związane z wlewem dożylnym[a]			
Reakcja związana z wlewem dożylnym	Stopnia 1. lub 2.	Przerwanie wlewu lub zwolnienie tempa jego podawania	Zastosowanie leczenia objawowego
	Stopnia 3. lub 4.	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	

AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

a. Patrz także punkty 4.4 i 4.8.

b. Toksyczność należy oceniać w stopniach według aktualnej wersji wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE).

Karta Pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy LIBTAYO powinni znać treść materiałów edukacyjnych i powinni poinformować pacjentów o „Karcie Pacjenta" zawierającej informacje, co robić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym. Lekarz ma obowiązek przekazania „Karty Pacjenta" każdemu pacjentowi.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LIBTAYO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ekspozycja na cemiplimab jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania cemiplimabu w monoterapii u pacjentów w wieku ≥75 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, CLcr od 15 do 29 ml/min (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania
Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylnej lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).

Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym
Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8). Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Reakcje o podłożu immunologicznym mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia cemiplimabem; mogą również wystąpić po odstawieniu tego leku.

Zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym dotyczą cemiplimabu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.

U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z występującą wcześniej chorobą autoimmunologiczną (ang. autoimmune disease, AID) dane z badań obserwacyjnych sugerują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu leczenia inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego może być zwiększone w porównaniu z ryzykiem u pacjentów bez występującej wcześniej AID. Ponadto częste były zaostrzenia podstawowej AID, ale większość z nich miała łagodny przebieg i można było je kontrolować.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie płuc wymagające stosowania kortykosteroidów bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc oraz należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. Pacjentów z

podejrzeniem zapalenia płuc należy poddać ocenie radiologicznej odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano biegunkę lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako przypadki wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych biegunki lub zapalenia okrężnicy i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, leki przeciwbiegunkowe oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie wątroby wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako endokrynopatie pojawiające się w trakcie leczenia, bez wyraźnej alternatywnej etiologii (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność tarczycy/nadczynność tarczycy/zapalenie tarczycy)
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zaburzenia czynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Zapalenie tarczycy może występować ze zmianami lub bez zmian w badaniach czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może nastąpić po nadczynności tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej (patrz punkt 4.8). U pacjentów należy zastosować hormonalną terapię zastępczą (w przypadku wskazań klinicznych) i zmodyfikować leczenie cemiplimabem. Nadczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania terapeutycznego (patrz punkt 4.2).

Zapalenie przysadki mózgowej
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność nadnerczy
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano niedoczynność nadnerczy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynność nadnerczy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca typu 1
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym, w tym cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u nich zastosować doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę oraz modyfikacje leczenia cemiplimabem (patrz punkt 4.2).

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym
W związku z leczeniem cemiplimabem obserwowano występowanie skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdefiniowanych jako wymagające stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) (w tym przypadki śmiertelne), a także innych reakcji skórnych, takich jak wysypka, rumień wielopostaciowy, pemfigoid (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem podejrzenia wystąpienia objawów ciężkich reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny takich reakcji. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). W przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych SJS lub TEN, pacjenta należy skierować pod specjalistyczną opiekę w celu oceny i leczenia oraz zastosować modyfikacje leczenia (patrz punkt 4.2).

Przypadki SJS, śmiertelnej TEN i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej występowały po 1 dawce cemiplimabu u pacjentów otrzymujących w przeszłości idelalizyb, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym oceniającym stosowanie cemiplimabu w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. Non-Hodgkin Lymphoma, NHL), a także u pacjentów stosujących w przeszłości antybiotyki sulfonamidowe (patrz punkt 4.8). U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie z powyższym opisem (patrz punkt 4.2).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie nerek wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności nerek. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym
U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego oraz zapalenie trzustki (inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym omówiono w punkcie 4.8).

Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1.

Należy ocenić podejrzewane działania niepożądane o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8).

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów miąższowych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie cemiplimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów miąższowych u biorców przeszczepu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzucenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

U pacjentów leczonych cemiplimabem zgłaszano przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych HLH. W przypadku potwierdzenia HLH należy przerwać podawanie cemiplimabu i rozpocząć leczenie HLH (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z wlewem dożylnym
Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych
Pacjenci z czynnymi zakażeniami, z obniżoną odpornością, z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, PS ≥2 według ECOG oraz chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie nie zostali włączeni. Pełna lista pacjentów wykluczonych z udziału w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1.

Ze względu na brak odpowiednich danych, cemiplimab należy stosować ostrożnie u pacjentów z tych grup, po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Substancje pomocnicze

Każda fiolka o poj. 7 ml zawiera 105 mg L-proliny i 14 mg polisorbatu 80.

L-prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią typu I lub typu II.

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80, który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych (PK) cemiplimabu z innymi lekami. Należy unikać stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia cemiplimabem, z wyjątkiem kortykosteroidów ogólnoustrojowych w fizjologicznych dawkach (≤10 mg/dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego leku), z powodu ich potencjalnego niekorzystnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność cemiplimabu. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe lub inne leki immunosupresyjne można jednak stosować po rozpoczęciu leczenia cemiplimabem, w ramach leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia cemiplimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża
Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad wpływem cemiplimabu na reprodukcję. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania cemiplimabu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano, że hamowanie szlaku PD-1/PD-L1 może prowadzić do zwiększenia ryzyka odrzucenia przez układ immunologiczny rozwijającego się płodu, powodując jego obumarcie (patrz punkt 5.3).

Wiadomo, że ludzkie przeciwciała klasy IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a cemiplimab jest przeciwciałem z tej klasy; z tego względu cemiplimab może być przekazywany z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Cemiplimab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy cemiplimab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że przeciwciała (w tym z klasy IgG4) przenikają do mleka matki; nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia karmionego piersią.

Jeżeli kobieta karmiąca piersią zdecyduje się na leczenie cemiplimabem, należy jej zalecić, aby nie karmiła piersią w trakcie leczenia cemiplimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność
Brak dostępnych danych klinicznych na temat możliwego wpływu cemiplimabu na płodność. Nie zaobserwowano wpływu leku na parametry oceny płodności lub na męskie i żeńskie narządy rozrodcze w 3-miesięcznym badaniu oceniającym płodność po wielokrotnym zastosowaniu dawek leku u dojrzałych płciowo małp cynomolgus.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Cemiplimab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Opisywano występowanie zmęczenia po leczeniu cemiplimabem (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Cemiplimab w monoterapii
Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w monoterapii oceniano w grupie 1281 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 28 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5. (0,3%), stopnia 4. (0,6%), stopnia 3. (5,7%) i stopnia 2. (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (6,8%), nadczynność tarczycy (3,0 %), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,6%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,0%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,9%) (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” w punkcie 4.4 oraz „Zalecane modyfikacje leczenia” w punkcie 4.2).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 32,4% pacjentów.

Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,4% pacjentów.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Cemiplimab w terapii adjuwantowej CSCC
Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w monoterapii w leczeniu adjuwantowym pacjentów z CSCC z wysokim ryzykiem nawrotu choroby oceniano u 205 pacjentów w badaniu C-POST. Mediana

czasu trwania ekspozycji wynosiła 47,9 tygodnia (zakres: 3 do 52 tygodni) w grupie otrzymującej cemiplimab.

Profil bezpieczeństwa cemiplimabu w ramach leczenia adjuwantowego w badaniu C-POST jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w monoterapii w zaawansowanych nowotworach. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym dla cemiplimabu stosowanego w monoterapii w badaniu C-POST wynosiła 22,9% w porównaniu z 20,8% w populacji monoterapii z zaawansowanymi nowotworami litymi.

Działania niepożądane miały charakter ciężki u 17,6% pacjentów.

Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 9,8% pacjentów.

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny
Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oceniano w badaniu klinicznym obejmującym 465 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 38,5 tygodnia (od 10 dni do 102,6 tygodnia) w grupie leczonej cemiplimabem z chemioterapią i 21,3 tygodnia (od 4 dni do 95 tygodni) w grupie leczonej chemioterapią.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 18,9% pacjentów i były stopnia 5. (0,3%), stopnia 3. (2,6%) i stopnia 2. (7,4%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,7%), nadczynność tarczycy (5,1%), zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (4,2%), reakcja skórna o podłożu immunologicznym (1,9%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (1,9%) i zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (1,6%) (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” w punkcie 4.4 oraz „Zalecane modyfikacje leczenia” w punkcie 4.2).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 25,3% pacjentów.

Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5,1% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W Tabeli 2 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących cemiplimab w monoterapii objętych oceną bezpieczeństwa oraz u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują w przypadku cemiplimabu lub składników terapii skojarzonej podawanych samodzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi w skojarzeniu.

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią

	Cemiplimab w monoterapii			**Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią**		
Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Każdego stopnia %		Stopnia 3-5 (%)	Każdego stopnia %		Stopnia 3-5 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	Bardzo często	10,9	0,4			
Zakażenie układu moczowego[b]	Często	8,4	2,3			

Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Niedokrwistość	Bardzo często	15,0	5,2	Bardzo często	43,6	9,9
Neutropenia				Bardzo często	15,4	5,8
Małopłytkowość				Bardzo często	13,1	2,6
Limfohistiocytoza hemofagocytarna[d]	Częstość nieznana	--	--			
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja związana z wlewem dożylnym	Często	3,3	<0,1	Niezbyt często	0,3	0
Małopłytkowość[c]	Niezbyt często	0,9	0			
Zespół Sjögrena	Niezbyt często	0,2	0			
Odrzucenie przeszczepu narządów miąższowych[d]	Częstość nieznana	--	--			
Zaburzenia endokrynologiczne						
Niedoczynność tarczycy[e]	Często	6,8	<0,1	Często	7,7	0,3
Nadczynność tarczycy	Często	3,0	<0,1	Często	5,1	0
Zapalenie tarczycy[f]	Niezbyt często	0,6	0	Niezbyt często	0,6	0
Zapalenie przysadki mózgowej[g]	Niezbyt często	0,5	0,2			
Niedoczynność nadnerczy	Niezbyt często	0,5	0,5			
Cukrzyca typu 1[h]	Rzadko	<0,1	<0,1	Niezbyt często	0,3	0
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy	Często	8,0	0,3			
Neuropatia obwodowa[i]	Często	1,3	<0,1	Bardzo często	21,2	0
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych[j]	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zapalenie mózgu	Rzadko	<0,1	<0,1			
Miastenia	Rzadko	<0,1	0			
Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego	Rzadko	<0,1	<0,1			
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna	Rzadko	<0,1	0			
Zaburzenia oka						
Zapalenie rogówki	Rzadko	<0,1	0			
Zapalenie błony naczyniowej oka	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zaburzenia serca						
Zapalenie mięśnia sercowego[k]	Niezbyt często	0,5	0,3			
Zapalenie osierdzia[l]	Niezbyt często	0,3	0,2			
Zaburzenia naczyniowe						
Nadciśnienie tętnicze[m]	Często	5,7	2,6			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	13,0	0,6	Bardzo często	17,0	1,0
Hiperglikemia				Bardzo często	17,6	1,9
Hipoalbuminemia				Bardzo często	10,3	0,6
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel[n]	Bardzo często	10,8	0,2			
Duszność[o]	Często	9,7	1,2	Bardzo często	12,8	2,2
Nieinfekcyjne zapalenie płuc[p]	Często	3,3	1,1	Często	4,2	0,6
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności	Bardzo często	14,7	0,2	Bardzo często	25,0	0
Biegunka	Bardzo często	16,3	0,7	Bardzo często	10,6	1,3
Zaparcia	Bardzo często	12,3	0,2	Bardzo często	13,8	0,3
Ból brzucha[q]	Bardzo często	11,5	0,7			
Wymioty	Często	9,9	0,2	Bardzo często	12,2	0
Zapalenie okrężnicy[r]	Często	2,0	0,8	Często	1,0	0,3
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Często	1,8	<0,1			
Zapalenie błony śluzowej żołądka[s]	Niezbyt często	0,2	0	Często		
Zapalenie trzustki[t]	Niezbyt często	0,2	0,2			

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zapalenie wątroby[u]	Często	2,7	1,8			
Zaburzenia psychiczne						
Bezsenność				Bardzo często	10,9	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka[v]	Bardzo często	21,4	1,6	Bardzo często	12,5	1,3
Świąd[w]	Bardzo często	12,7	0,2	Często	3,5	0
Rogowacenie słoneczne	Często	3,7	0			
Łysienie				Bardzo często	36,9	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Bóle mięśniowo-szkieletowe[x]	Bardzo często	28,3	1,8	Bardzo często	26,9	1,3
Zapalenie stawów[y]	Niezbyt często	0,9	0,2	Często	1,0	0
Zapalenie mięśni[z]	Niezbyt często	0,3	<0,1			
Osłabienie mięśni	Niezbyt często	0,2	0			
Polimialgia reumatyczna	Niezbyt często	0,2	0			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zapalenie nerek[aa]	Często	1,2	0,2	Często	2,6	0
Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Częstość nieznana	--	--			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zmęczenie[bb]	Bardzo często	29,9	2,6	Bardzo często	23,4	3,8
Gorączka[cc]	Często	8,7	0,2			
Obrzęk[dd]	Często	7,9	0,4			
Badania diagnostyczne						
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często	4,6	0,5	Bardzo często	16,3	2,2
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często	4,4	0,7	Bardzo często	14,7	0,3
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	1,9	0,2	Często	4,5	0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	1,6	0	Często	8,7	0
Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Niezbyt często	0,8	0	Często	4,2	0
Zwiększone stężenie transaminaz	Niezbyt często	0,4	<0,1			
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Niezbyt często	0,4	<0,1	Często	1,6	0,3
Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Rzadko	<0,1	0	Często	1,6	0
Zmniejszenie masy ciała				Bardzo często	11,2	1,3
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy				Niezbyt często	0,6	0,3

Stopień nasilenia toksyczności oceniano wg wersji 4.03 kryteriów NCI CTCAE.

a. Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok, zakażenie dróg oddechowych, nieżyt nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie krtani, wirusowy nieżyt nosa, ostre zapalenie zatok, zapalenie migdałków oraz zapalenie tchawicy.

b. Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznicę moczową, bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie układu moczowego bakteriami Escherichia, zapalenie miedniczek i pęcherza, bakteryjne zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie układu moczowego bakteriami Pseudomonas.

c. Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość oraz małopłytkowość immunologiczną.

d. Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

e. Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

f. Zapalenie tarczycy obejmuje zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym.

g. Zapalenie przysadki obejmuje zapalenie przysadki oraz limfocytarne zapalenie przysadki.

h. Cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową oraz cukrzycę typu 1.

i. Neuropatia obwodowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową, obwodową neuropatię, parestezje, polineuropatię, zapalenie nerwu oraz obwodową neuropatię ruchową.
j. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
k. Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje zapalenie mięśnia sercowego, autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym.
l. Zapalenie osierdzia obejmuje autoimmunologiczne zapalenie osierdzia oraz zapalenie osierdzia.
m. Nadciśnienie tętnicze obejmuje nadciśnienie tętnicze oraz przełom nadciśnieniowy.
n. Kaszel obejmuje kaszel, kaszel produktywny oraz zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych.
o. Duszność obejmuje duszność oraz duszność wysiłkową.
p. Nieinfekcyjne zapalenie płuc obejmuje nieinfekcyjne zapalenie płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, chorobę śródmiąższową płuc oraz zwłóknienie płuc.
q. Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, wzdęcie brzucha, ból podbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej oraz ból żołądkowo-jelitowy.
r. Zapalenie okrężnicy obejmuje zapalenie okrężnicy, autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy o podłożu immunologicznym.
s. Zapalenie błony śluzowej żołądka obejmuje zapalenie błony śluzowej żołądka oraz zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym.
t. Zapalenie trzustki (ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym) nie było obserwowane w badaniach włączonych do połączonego zbioru danych dotyczących stosowania leku w monoterapii (n=1 281), a częstość występowania opiera się na ekspozycji u pacjentów leczonych cemiplimabem stosowanym w monoterapii w ramach odnośnych badań.
u. Zapalenie wątroby obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, hiperbilirubinemię, uszkodzenie komórek wątroby, niewydolność wątroby oraz zaburzenia czynności wątroby.
v. Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie skóry, rumień, wysypkę ze świądem, pokrzywkę, wysypkę rumieniowatą, pęcherzowe zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypkę plamistą, łuszczycę, wysypkę grudkową, wyprysk potnicowy, pemfigoid, autoimmunologiczne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, osutkę polekową, rumień guzowaty, reakcję skórną, toksyczność skórną, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, łuszczycowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypkę złuszczająca, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, liszaj płaski oraz przyłuszczycę.
w. Świąd obejmuje świąd oraz świąd alergiczny.
x. Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje artralgię, bóle pleców, ból w obrębie kończyny, bóle mięśni, ból szyi, ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletową oraz dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.
y. Zapalenie stawów obejmuje zapalenie stawów, zapalenie wielostawowe, autoimmunologiczne zapalenie stawów oraz zapalenie stawów o podłożu immunologicznym.
z. Zapalenie mięśni obejmuje zapalenie mięśni oraz zapalenie skórno-mięśniowe.
aa. Zapalenie nerek obejmuje ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek, niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek oraz toksyczną nefropatię.
bb. Zmęczenie obejmuje zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie.
cc. Gorączka obejmuje gorączkę, hipertermię oraz hiperpyreksję.
dd. Obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, opuchliznę obwodową, opuchliznę twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk uogólniony oraz opuchliznę.

Opis wybranych działań niepożądanych
Opisane poniżej wybrane działania niepożądane są wynikiem oceny bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu u 1281 pacjentów w badaniach klinicznych w monoterapii.

Te wybrane działania niepożądane były podobne, gdy cemiplimab podawano w monoterapii pacjentom z zaawansowanymi nowotworami litymi, w monoterapii w ramach leczenia adjuwantowego lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4)

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało u 33 (2,6%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4., u 8 (0,6%) pacjentów było stopnia 3. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 17 (1,3%) z 1281 pacjentów. Wśród 33 pacjentów z immunologicznym zapaleniem

płuc mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,2 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia płuc wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 5 dni do 16,9 miesiąca). Dwudziestu siedmiu z 33 pacjentów (81,8%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 15 dni (zakres: od 1 dnia do 5,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie płuc ustąpiło u 20 (60,6%) z 33 pacjentów.

Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym
Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym wystąpiły u 25 (2,0%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 10 (0,8%) z nich były stopnia 3. Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym doprowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5 (0,4%) z 1281 pacjentów. Wśród 25 pacjentów z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 16,6 miesiąca), a mediana czasu trwania tych powikłań wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 4 dni do 26,8 miesiąca). Dziewiętnastu z 25 pacjentów (76,0%) z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 22 dni (zakres: od 2 dni do 5,2 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym ustąpiły u 14 (56,0%) z 25 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym występowało u 31 (2,4%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5., u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4. i u 21 (1,6%) pacjentów było stopnia 3. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 18 (1,4%) z 1281 pacjentów. Wśród 31 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia wątroby wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 5 dni do 8,7 miesiąca). Dwudziestu siedmiu (87,1%) z 31 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 24 dni (zakres: od 2 dni do 3,8 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie wątroby ustąpiło u 12 (38,7%) z 31 pacjentów.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym
Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 87 (6,8%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta była stopnia 3. Trzech (0,2%) z 1281 pacjentów przerwało leczenie cemiplimabem z powodu niedoczynności tarczycy. Wśród 87 pacjentów z niedoczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 4,0 miesiąca (zakres: od 15 dni do 18,9 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 37,1 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych niedoczynność tarczycy ustąpiła u 5 (5,7%) z 87 pacjentów.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 39 (3,0%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta była stopnia 3. oraz u 11 (0,9%) pacjentów była stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu nadczynności tarczycy. Wśród 39 pacjentów z nadczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 20 dni do 23,8 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 9 dni do 32,7 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych nadczynność tarczycy ustąpiła u 22 (56,4%) z 39 pacjentów.

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 8 (0,6%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu zapalenia tarczycy. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie tarczycy ustąpiło u 1 (12,5%) z 8 pacjentów.

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 6 (0,5%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 6 (0,5%) pacjentów była stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1281 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu niedoczynność nadnerczy. Wśród 6 pacjentów z niedoczynność nadnerczy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 7,5 miesiąca (zakres: od 4,2 miesiąca do 18,3 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: od 22 dni do 6,1 miesiąca). Dwóch z 6 pacjentów (33,3%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania

danych niedoczynność nadnerczy ustąpiła u 1 (16,7%) z 6 pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiło u 7 (0,5%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 3 (0,2%) pacjentów było stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1281 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu zapalenia przysadki mózgowej. Wśród 7 pacjentów z zapaleniem przysadki mózgowej mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 7,4 miesiąca (zakres: od 2,5 miesiąca do 10,4 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: od 9 dni do 34,9 miesiąca). Trzech z 7 pacjentów (42,9%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 1 (14,3%) z 7 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii wystąpiła u 1 (<0,1%) z 1281 pacjentów (stopnia 4.).

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym
Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 24 (1,9%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 11 (0,9%) pacjentów były to skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 3 (0,2%) z 1281 pacjentów. Wśród 24 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,0 miesiące (zakres: od 2 dni do 17,0 miesięcy), a mediana czasu ich trwania wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: od 8 dni do 38,8 miesiąca). Siedemnastu (70,8%) z 24 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 10 dni (zakres: od 1 dnia do 2,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych skórne działania niepożądane ustąpiły u 17 (70,8%) z 24 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,7%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5., a u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 3. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 2 (0,2%) z 1281 pacjentów. Wśród 9 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 14 dni do 12,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia nerek wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: od 9 dni do 5,5 miesiąca). Sześciu (66,7%) z 9 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 18 dni (zakres: od 3 dni do 1,3 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie nerek ustąpiło u 7 (77,8%) z 9 pacjentów.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym
Wymienione poniżej istotne klinicznie działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały z częstością poniżej 1% (jeśli nie zaznaczono inaczej) wśród 1281 pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii. Zdarzenia te były stopnia 3. lub niższego, o ile nie podano inaczej:

Zaburzenia układu nerwowego: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (stopnia 5.), przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa[a]
Zaburzenia serca: zapalenie mięśnia sercowego[b] (stopnia 5.), zapalenie osierdzia[c]
Zaburzenia układu immunologicznego: immunologiczna małopłytkowość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów (1,2%), zapalenie stawów[d], osłabienie mięśni, ból mięśni, zapalenie mięśni[e] (stopnia 4.), polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd
Zaburzenia oka: zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka[f] (stopnia 4.)
Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym, zapalenie trzustki (stopnia 4.)

a. w tym zapalenie nerwów, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa i polineuropatia.
b. w tym autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i zapalenie mięśnia sercowego.

c. w tym autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia.
d. w tym zapalenie stawów, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym i zapalenie wielostawowe.
e. w tym zapalenie mięśni oraz zapalenie skórno-mięśniowe.
f. zgłaszane w badaniach klinicznych nieobjętych zbiorczym zestawem danych.

Wymienione poniżej dodatkowe działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu: zapalenie naczyń krwionośnych, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie ośrodkowego układu nerwowego oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stopnia 4.), przy czym każde z nich występowało z rzadką częstością.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami punktu immunologicznego notowano przypadki następującego działania niepożądanego, mogącego również wystąpić podczas leczenia cemiplimabem: celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Reakcje związane z wlewem dożylnym
Reakcje związane z wlewem dożylnym występowały u 94 (7,3%) z 1281 pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii, w tym u 2 (0,2%) pacjentów były stopnia 3. lub 4. Reakcja związana z wlewem dożylnym prowadziła do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1 pacjenta (<0,1%). Częste objawy reakcji związanych z wlewem dożylnym obejmowały nudności, gorączkę i wymioty. Do zakończenia okresu zbierania danych u dziewięćdziesięciu trzech z 94 (98,9%) pacjentów reakcja związana z wlewem dożylnym całkowicie ustąpiła.

Immunogenność
Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, cemiplimab może cechować się immunogennością. W badaniach klinicznych z udziałem 1029 pacjentów leczonych cemiplimabem, u 2,1% pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się przeciwciała, w tym u około 0,3% odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał utrzymywała się. Nie obserwowano wytwarzania przeciwciał neutralizujących. Nie uzyskano danych wskazujących na zmianę profilu farmakokinetycznego lub profilu bezpieczeństwa związaną z pojawieniem się przeciwciał przeciwko cemiplimabowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania powinno się poddać pacjenta ścisłej obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i włączyć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF06

Mechanizm działania
Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

CSCC

Zaawansowany CSCC

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (CSCC)
Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu u pacjentów z mCSCC (z przerzutami do węzłów chłonnych lub odległymi) lub laCSCC, którzy nie kwalifikowali się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, były oceniane w badaniu klinicznym R2810-ONC-1540 (badanie 1540). Badanie 1540 jest wieloośrodkowym badaniem fazy 2, prowadzonym metodą otwartej próby, do którego włączono 193 pacjentów z mCSCC lub laCSCC w grupach od 1 do 3, przy czym mediana łącznego czasu obserwacji wynosiła 15,7 miesiąca. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 18,5 miesiąca w grupie pacjentów z mCSCC (grupa 1) otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (Q2W), 15,5 miesiąca w grupie pacjentów z laCSCC (grupa 2) otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. (Q2W), 17,3 miesiąca w grupie pacjentów z mCSCC (grupa 3) otrzymujących dawkę 350 mg co 3 tygodnie (Q3W). W dodatkowej kohorcie 165 pacjentów z zaawansowanym CSCC (mCSCC i laCSCC) otrzymujących dawkę 350 mg Q3W, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 8,7 miesiąca (grupa 6).

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów z następujących powodów: choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnego lekami immunosupresyjnymi w okresie ostatnich 5 lat; w wywiadzie przeszczep litego narządu; nieinfekcyjne zapalenie płuc w wywiadzie w okresie ostatnich 5 lat; wcześniejsze leczenie anty PD-1/PD-L1 lub innymi inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego; czynne zakażenie wymagające leczenia, w tym stwierdzone zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL); przerzuty do mózgu lub ocena stanu sprawności (ang. performance score, PS) wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2.

W badaniu 1540 pacjenci otrzymywali cemiplimab dożylnie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub ukończenia zaplanowanego leczenia [dawką 3 mg/kg mc. Q2W przez 96 tygodni (grupa 1 oraz 2) lub 350 mg Q3W przez 54 tygodnie (grupa 3)]. Jeżeli u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem uzyskiwano wystarczającą odpowiedź na leczenie, zezwalano na wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego. Oceny odpowiedzi ze strony nowotworu były wykonywane co 8 lub 9 tygodni (odpowiednio u pacjentów otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. Q2W lub 350 mg Q3W). Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania 1540 był potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) oceniany w niezależnym centralnym przeglądzie (ang. independent central review, ICR). U pacjentów z mCSCC bez widocznych na zewnątrz zmian docelowych ORR ustalano na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w leczeniu guzów litych RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST). U pacjentów z widocznymi na zewnątrz zmianami docelowymi (laCSCC i mCSCC) ORR ustalano na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego ocenę w ICR danych radiologicznych (RECIST 1.1) i cyfrowych zdjęć medycznych (kryteria WHO). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym były czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) wg ICR. Inne drugorzędowe punkty końcowe zawierały ORR i DOR wg oceny badacza (ang. investigator assessment, IA), przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) wg ICR i IA, przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response rate, CR) wg ICR i zmiana wyników oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta wg kwestionariusza jakości życia obejmującego 30 pytań (EORTC QLQ-C30) Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC).

W analizie skuteczności u 193 pacjentów z zaawansowanym CSCC uczestniczących w badaniu 1540 (grupy od 1 do 3), u 115 występował mCSCC i u 78 – laCSCC. Mediana ich wieku wynosiła 72 lata (zakres: od 38 do 96 lat): siedemdziesięciu ośmiu pacjentów (40,4%) było w wieku 75 lub więcej lat, 66 pacjentów (34,2%) było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 49 pacjentów (25,4%) było w wieku mniej niż 65 lat. Ogółem 161 pacjentów (83,4%) było płci męskiej, a 187 pacjentów (96,9%) było rasy białej; ich PS wg ECOG wynosiła 0 (44,6%) i 1 (55,4%). Trzydzieści trzy i 7/10 procent (33,7%) pacjentów otrzymało przynajmniej 1 wcześniejszy kurs ogólnego leczenia przeciwnowotworowego, 81,3% pacjentów zostało wcześniej poddanych operacji związanej z nowotworem, a 67,9% pacjentów zostało wcześniej poddanych radioterapii. Wśród pacjentów z mCSCC u 76,5% występowały przerzuty odległe, a u 22,6% jedynie przerzuty do węzłów chłonnych.

Wyniki dotyczące skuteczności oparte na analizie końcowej badania 1540 (grupy od 1 do 3) przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności – badanie 1540 – przerzutowy CSCC w podziale na grupy dawkowania, miejscowo zaawansowany CSCC

Punkty końcowe w zakresie skuteczności	**mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (grupa 1) (N=59)** ICR	**laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (grupa 2) (N=78)** ICR	**mCSCC cemiplimab: 350 mg co 3 tygodnie (grupa 3) (N=56)** ICR
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)[a]			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
95% CI dla ORR	(37,5, 64,1)	(33,6, 56,6)	(33,0, 60,3)
Odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR)[b]	20,3%	12,8%	19,6%
Odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabilizacja choroby (ang. stable disease, SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Progresja choroby (ang. progressive disease, PD)	16,9%	12,8%	25,0%

Czas trwania odpowiedzi (DOR)			
Mediana[c] (miesiące) (95% CI)	NR (20,7, NE)	41,9 (20,5, 54,6)	41,3 (40,8, 46,3)
Zakres (miesiące)	2,8-38,9	1,9–54,6	4,2-46,3
Pacjenci z DOR ≥6 miesięcy, %	93,3%	88,6%	96,2%
Czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response, TTR)			
Mediana (miesiące) zakres (min.:maks.)	1,9 (1,7, 21,8)	2,1 (1,8, 8,8)	2,1 (2,0, 22,8)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)[a, c]			
6 miesięcy (95% CI)	66,4% (52,5, 77,1)	72,4% (60,1, 81,5)	60,7% (46,7, 72,1)
12 miesięcy (95% CI)	53,8% (40,0, 65,8)	60,8% (47,8, 71,5)	53,4% (39,5, 65,4)
Przeżycie całkowite (OS)[a, c]			
12 miesięcy (95% CI)	81,3% (68,7, 89,2)	91,8% (82,6, 96,2)	72,5% (58,6, 82,5)

CI: przedział ufności (ang. confidence interval); ICR: niezależny przegląd centralny; NR: nie osiągnięto (ang. not reached); NE: brak oceny (ang. not evaluable)

a. W grupach 1, 2 i 3 mediany czasu trwania obserwacji wynosiły odpowiednio 18,5, 15,5 i 17,3 miesiąca.

b. Obejmuje to wyłącznie pacjentów z całkowitym wygojeniem wcześniejszych zmian skórnych; u pacjentów z laCSCC w badaniu 1540 było wymagane wykonanie biopsji w celu potwierdzenia CR.

c. Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera.

Skuteczność a status PD-L1

Aktywność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie guza.

Leczenie adjuwantowe CSCC wysokiego ryzyka

Skuteczność cemiplimabu oceniano pod kątem leczenia adjuwantowego u pacjentów z CSCC z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby po zabiegu chirurgicznym, a następnie radioterapii w badaniu C-POST, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III. Uczestnicy badania byli narażeni na wysokie ryzyko nawrotu ze względu na zmiany w węzłach chłonnych (zajęcie tkanek pozawęzłowych lub ≥ 3 zajęte węzły chłonne) i/lub cechy niezwiązane z węzłami chłonnymi (przerzuty in transit, zmiana T4, inwazja okołonerwowa lub guz miejscowo nawrotowy z ≥ 1 dodatkową funkcją niepożądaną) oraz zakończoną radioterapię adjuwantową w ciągu 2 do 10 tygodni od randomizacji.

Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego lekami immunosupresyjnymi w ciągu 5 lat; z przeszczepem narządu litego w wywiadzie; wcześniejszym przeszczepem allogenicznym lub autologicznym komórek macierzystych; z niekontrolowanym zakażeniem HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C; lub wynikiem oceny stanu sprawności (PS) wg ECOG ≥ 2. Pacjenci z PBL spełniali kryteria kwalifikacyjne, jeśli nie wymagali leczenia układowego PBL w ciągu 6 miesięcy.

W badaniu C-POST 415 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej cemiplimab (N=209) lub placebo (N=206). W Części 1 łącznie 334 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej cemiplimab w dawce 350 mg (N=171) lub do grupy otrzymującej placebo (N=163) dożylnie co 3 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie cemiplimab w dawce 700 mg lub placebo dożylnie co 6 tygodni przez dodatkowe 36 tygodni, a 81 pacjentów przydzielono do otrzymywania cemiplimabu w dawce 350 mg (N=38) lub placebo (N=43) dożylnie co 3 tygodnie przez 48 tygodni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub przez maksymalnie 48 tygodni.

W Części 2 badania, która była prowadzona metodą otwartej próby, a udział w niej był nieobowiązkowy, pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby w dowolnym momencie w trakcie badania i którzy byli w grupie przyjmującej placebo mieli możliwość otrzymywania kolejnego cyklu leczenia cemiplimabem w dawce 350 mg podawanym dożylnie co 3 tygodnie. Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby ≥ 3 miesiące po zakończeniu 48-tygodniowego planowanego leczenia

cemiplimabem i którzy byli w grupie otrzymującej cemiplimab, mieli możliwość przyjmowania cemiplimabu w dawce 350 mg dożylnie co 3 tygodnie. W Części 2 pacjenci mogą być leczeni przez maksymalnie 96 tygodni.

Głównym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od choroby (DFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby w ocenie badacza lub zgonu z dowolnej przyczyny. Oceny obrazowe przeprowadzono pod koniec każdego 12-tygodniowego cyklu w ciągu 48 tygodni. W okresie kontrolnym badania obrazowe były wykonywane co 4 miesiące podczas pierwszych 2 lat planowanej obserwacji, a następnie co 6 miesięcy do nawrotu choroby.

Charakterystyka badanej populacji była następująca: mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 33 do 95); 83,9% mężczyzn; 91,1% osób rasy białej, 3,1% Azjatów; 63,6% uczestników uzyskało wynik ocenyę stanu sprawności w skali ECOG na poziomie 0, a 36,4% uczestników uzyskało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG na poziomie 1. U 82,7% i u 17,3% pacjentów guz znajdował się w obrębie głowy i szyi (HN). U 58,3% pacjentów cechą wysokiego ryzyka było zajęcie węzłów chłonnych, a u 41,7% pacjentów węzły chłonne nie były zajęte.

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu C-POST przedstawiono w Tabeli 4 i na Rycinie 1.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu C-POST u pacjentów z CSCC wysokiego ryzyka otrzymujących leczenie adjuwantowe - analiza główna

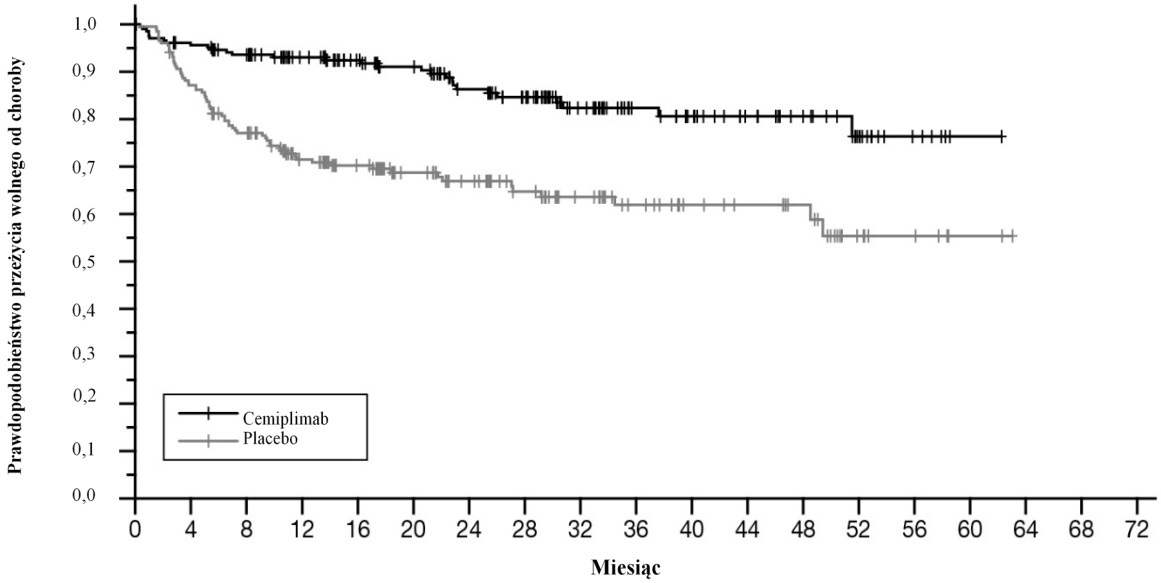
Punkty końcowe w zakresie skuteczności[a]	**Cemiplimab**	**Placebo**
	N = 209	**N = 206**
Czas przeżycia wolny od choroby (DFS)		
Liczba zdarzeń, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Nawroty choroby, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Zgony, n (%)[b]	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Mediana (95% CI) w miesiącach[c]	NR (NE, NE)	49,4 (48,5, NE)
Współczynnik hazardu (95% CI)[d]	0,32 (0,20, 0,51)	
Wartość p[e]	<0,0001	

CI: przedział ufności (ang. confidence interval); NE: brak oceny (ang. not evaluable); NR: nie osiągnięto (ang. not reached) (data zakończenia okresu zbierania danych 4 października 2024 r.)

a. Mediana czasu trwania obserwacji: cemiplimab: 24,5 miesiąca; placebo: 23,8 miesiąca
b. Zgony, które zostały uznane za zdarzenia DFS według oceny badacza; nie obejmuje to zgonów u pacjentów, u których wcześniej doszło do nawrotu choroby
c. Na podstawie metody Kaplana-Meiera
d. Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu
e. Na podstawie dwustronnej wartości p

W momencie przeprowadzania zaktualizowanej analizy (data zakończenia okresu zbierania danych 7 kwietnia 2025 r.), 29 (13,9%) zdarzeń DFS w grupie otrzymującej cemiplimab i 68 (33,0%) zdarzeń DFS w grupie otrzymującej placebo zgłoszono przy medianie czasu obserwacji kontrolnej wynoszącej 31 miesięcy w grupie otrzymującej cemiplimab i 30 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (HR 0,35; 95% CI 0,23, 0,55). Wyniki OS nie były dojrzałe podczas wstępnie określonej analizy głównej.

Rycina 1: DFS w badaniu C-POST u pacjentów z CSCC wysokiego ryzyka otrzymujących leczenie adjuwantowe - analiza zaktualizowana[a]



Liczba uczestników w grupie ryzyka

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

[a.] Na podstawie analizy zaktualizowanej (Data zakończenia okresu zbierania danych – 7 kwietnia 2025 r.)

Rak podstawnokomórkowy skóry (ang. basal cell carcinoma, BCC)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu u pacjentów z laBCC lub mBCC, w przypadku których nastąpiła progresja choroby w trakcie terapii HHI, którzy wykazali nietolerancję na wcześniejszą terapię HHI lub nie wykazywali lepszej odpowiedzi niż SD 9 miesięcy w trakcie terapii HHI (z wyłączeniem przerw w leczeniu) oceniano w badaniu 1620, nierandomizowanym wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego lekami immunosupresyjnymi w ciągu 5 lat; transplantacją narządu miąższowego w wywiadzie; wcześniej leczonych z wykorzystaniem terapii anty-PD-1/PD-L1 oraz innej terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych; z zakażeniem HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C; lub wynikiem oceny stanu sprawności (PS) wg ECOG ≥2.

Pacjenci otrzymywali cemiplimab dożylnie (i.v.) w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 5 cykli po 9 tygodni, po których nastąpiły 4 cykle po 12 tygodni do maksymalnie 93 tygodni leczenia. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub ukończenia planowanego leczenia. Oceny nowotworu wykonywano co 9 tygodni w trakcie cykli od 1. do 5. oraz co 12 tygodni w trakcie cykli od 6. do 9. Pierwszorzędowe punkty końcowe w zakresie skuteczności to potwierdzone wskaźniki ORR oraz DOR według oceny ICR. Drugorzędowe wyniki dotyczące skuteczności obejmowały wskaźniki ORR oraz DOR według IA, wskaźniki PFS, OS, CR według ICR oraz czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. U pacjentów z mBCC bez widocznych na zewnątrz zmian docelowych ORR ustalano na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w leczeniu nowotworów litych RECIST 1.1. U pacjentów z widocznymi na zewnątrz zmianami docelowymi (laBCC i mBCC) ORR ustalano na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego ocenę według ICR danych radiologicznych (RECIST 1.1) oraz cyfrowych zdjęć medycznych (kryteria WHO).

Ogółem 138 pacjentów z zaawansowanym BCC włączono do analizy skuteczności badania 1620, w tym 84 pacjentów z laBCC oraz 54 pacjentów z mBCC.

W grupie pacjentów z laBCC mediana wieku wynosiła 70,0 lat (zakres: od 42 do 89 lat): 31 (37%) pacjentów było w wieku poniżej 65 lat, a 53 (63%) miało 65 lat i więcej. Ogółem 56 (67%) pacjentów stanowili mężczyźni, a 57 (68%) było rasy białej; PS wg ECOG wynosił 0 (61%)

oraz 1 (39%). Osiemdziesiąt trzy procent (83%) pacjentów przeszło przynajmniej 1 wcześniejszy zabieg chirurgiczny w związku z nowotworem, a 35% pacjentów przeszło więcej niż 3 wcześniejsze zabiegi chirurgiczne w związku z nowotworem (mediana: 3,0 zabiegi, zakres: od 1 do 43); 50% pacjentów było poddawanych przynamniej 1 wcześniejszej radioterapii (RT) przeciwnowotworowej (mediana: 1,0 RT, zakres: od 1 do 6).

W grupie pacjentów z mBCC mediana wieku wynosiła 63,5 lat (zakres: od 38 do 90 lat): 27 (50%) pacjentów było w wieku poniżej 65 lat, a 27 (50%) miało 65 lat i więcej. Ogółem 38 (70%) pacjentów stanowili mężczyźni, a 47 (87%) było rasy białej; PS wg ECOG wynosił 0 (67%) oraz 1 (33%). Osiemdziesiąt pięć procent (85%) pacjentów przeszło przynajmniej 1 wcześniejszy zabieg chirurgiczny w związku z nowotworem, a 28% pacjentów przeszło więcej niż 3 wcześniejsze zabiegi chirurgiczne w związku z nowotworem (mediana: 2,0 zabiegi, zakres: od 1 do 8); 59% pacjentów było poddawanych przynamniej 1 wcześniejszej radioterapii (RT) przeciwnowotworowej (mediana: 1,0 RT, zakres: od 1 do 4).

Wszystkich 138 pacjentów było poddawanych wcześniejszemu leczeniu HHI, a 12% (16/138) pacjentów było wcześniej leczonych wismodegibem oraz sonidegibem (jako oddzielnymi liniami terapeutycznymi). Spośród 84 pacjentów z laBCC, 71% (60/84) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na progresję choroby, 38% (32/84) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na jej nietolerancję, a 2% (2/84) – wyłącznie ze względu na brak odpowiedzi na leczenie. Spośród 54 pacjentów z mBCC, 76% (41/54) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na progresję choroby, 33% (18/54) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na jej nietolerancję, a 6% (3/54) – wyłącznie ze względu na brak odpowiedzi na leczenie. Badacze mogli wybrać więcej niż jedną przyczynę wcześniejszego przerwania terapii HHI dla danego pacjenta.

Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki w zakresie skuteczności dla badania 1620 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry

Punkty końcowe w zakresie skuteczności	**laBCC** **cemiplimab 350 mg co 3 tygodnie**	**mBCC** **cemiplimab 350 mg co 3 tygodnie**
	N=84	N=54
	ICR	**ICR**
Najlepsza odpowiedź ogólna na leczenie (BOR)[a, b, c]		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	12 (22,2%) (12,0; 35,6)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR)[d] (95 % CI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Odsetek odpowiedzi częściowych (PR)	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Odsetek progresji choroby (PD)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	N=27 osób	N=12 osób
Mediana[e] (miesiące) (95% CI)	NR (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Zakres (obserwowany) (miesiące)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Pacjenci z DOR ≥6 miesięcy, %[e] (95% CI)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (100, 100)
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	N=27 osób	N=12 osób
Mediana (miesiące) (zakres)	4,3 (2,1 – 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

CI: przedział ufności; +: oznacza utrzymywanie się podczas ostatniej oceny; ICR: niezależny przegląd centralny; NR: nie osiągnięto; NE: brak oceny

a. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła: laBCC – 15,9 miesiąca, mBCC – 8,4 miesiąca.

b. Obejmuje 2 pacjentów z laBCC, którzy spełnili kryteria włączenia wyłącznie na podstawie „Nie lepsza niż stabilna choroba (SD) po 9 miesiącach terapii HHI". Wyniki BOR (ang. best overall response) według ICR to SD dla 1 pacjenta oraz NE dla 1 pacjenta.

c. Obejmuje 3 pacjentów z mBCC, którzy spełnili kryteria włączenia wyłącznie na podstawie „Nie lepsza niż stabilna choroba (SD) po 9 miesiącach terapii HHI". Wyniki BOR według ICR to PR dla 1 pacjenta oraz SD dla 2 pacjentów.
d. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym BCC w badaniu 1620 wymagali biopsji w celu potwierdzenia całkowitej odpowiedzi.
e. Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera.

Skuteczność a status PD-L1
Aktywność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie guza.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Leczenie pierwszego rzutu NDRP cemiplimabem w monoterapii

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w porównaniu ze stosowaniem podwójnej chemioterapii opartej na związkach platyny u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikowali się do otrzymywania radykalnej chemioradioterapii lub u pacjentów z przerzutowym NDRP, u których ekspresja PD-L1 w obrębie nowotworu wynosiła ≥50% z wykorzystaniem oznaczenia PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, oceniano w badaniu 1624, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby.

Ogółem do badania włączono 710 pacjentów.

Z badania wykluczono pacjentów z aberracjami genów EGFR, ALK i ROS1 w obrębie nowotworu, wynikiem ECOG (PS) ≥2, ze schorzeniami, które wymagały podawania immunosupresji ogólnoustrojowej, niekontrolowanym zakażeniem z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub HIV, z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie, którzy nigdy nie palili tytoniu lub którzy mieli chorobę autoimmunologiczną wymagającą podawania terapii układowej w ciągu 2 lat leczenia. Leczenie przerzutów do mózgu było dozwolone, a pacjentów można było włączyć do badania, jeśli byli odpowiednio leczeni lub w zakresie neurologicznym powrócili do punktu wyjściowego przez przynajmniej 2 tygodnie przed randomizacją. Nie było wymagane radiologiczne potwierdzenie stabilności lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie.

Randomizacja była stratyfikowana na podstawie badania histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy w porównaniu z płaskonabłonkowym) oraz regionu geograficznego (Europa, Azja lub reszta świata). Pacjentów zrandomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 108 tygodni lub do grupy otrzymującej następujące schematy podwójnej chemioterapii opartej na związkach platyny według wyboru badacza przez 4 do 6 cykli: paklitaksel + cisplatyna lub karboplatyna; gemcytabina + cisplatyna lub karboplatyna lub pemetreksed + cisplatyna lub karboplatyna, po których następowało opcjonalne leczenie podtrzymujące pemetreksedem (tego schematu nie zalecano w przypadku pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP).

Leczenie cemiplimabem kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Pacjenci, u których według oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (ang. Independent review committee, IRC) zgodnie z RECIST 1.1 stwierdzono progresję choroby w trakcie terapii cemiplimabem, mogli kontynuować leczenie cemiplimabem przez dodatkowe 4 cykle chemioterapii ustalonej na podstawie histologii aż do czasu zaobserwowania dalszej progresji. Pacjenci, u których według oceny IRC zgodnie z RECIST 1.1 stwierdzono progresję choroby w trakcie terapii cemiplimabem, mogli kontynuować leczenie cemiplimabem do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Spośród 203 pacjentów zrandomizowanych do otrzymywania chemioterapii, u których progresję choroby stwierdzono według oceny IRC zgodnie z RECIST 1.1, 150 (73,9%) pacjentów zmieniło leczenie na cemiplimab. Ocenę stanu guza wykonywano co 9 tygodni. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w zakresie skuteczności były przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg zaślepionej IRC z użyciem RECIST 1.1. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).

Wśród 710 pacjentów charakterystyka w punkcie wyjściowym była następująca: mediana wieku wynosiła 63 lata (45% było w wieku 65 lat i starszych), 85% stanowili mężczyźni, 86% było rasy białej, wynik w skali ECOG 0 oraz 1 u odpowiednio 27% i 73%, a 12% pacjentów miało przerzuty do mózgu w wywiadzie. Charakterystyka choroby obejmowała raka miejscowo zaawansowanego (16%), przerzutowego (84%), płaskonabłonkowego (44%) i niepłaskonabłonkowego (56%).

W badaniu wykazano istotną klinicznie poprawę OS w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej cemiplimab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 6 oraz na rycinach 2 i 3.

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności dla badania 1624 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Punkty końcowe w zakresie skuteczności[a]	Cemiplimab 350 mg co 3 tygodnie N=356	Chemioterapia N=354
Przeżycie całkowite (OS)		
Zgony, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Współczynnik hazardu (95% CI)[c]	0,68 (0,53; 0,87)	
Wartość p[d]	0,0022	
Odsetek OS po 12 miesiącach (95% CI)[b]	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Zdarzenia, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Współczynnik hazardu (95% CI)[c]	0,59 (0,49; 0,72)	
Odsetek PFS po 12 miesiącach (95% CI)[b]	38% (32; 44)	7% (4; 11)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (%)[e]		
ORR (95% CI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR)	3,1	0,8
Odsetek odpowiedzi częściowych (PR)	33,4	19,8
Czas trwania odpowiedzi	N=130 osób	N=73 osób
Mediana (miesiące)[b]	21,0	6,0
Zakres (miesiące)	(1,9 +; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Pacjenci z obserwowanym DOR ≥6 miesięcy, %	69%	41%

CI: przedział ufności; NE: brak oceny; +: oznacza utrzymywanie się odpowiedzi

a. Mediana czasu trwania obserwacji: cemiplimab: 13,1 miesiąca; chemioterapia: 13,1 miesiąca

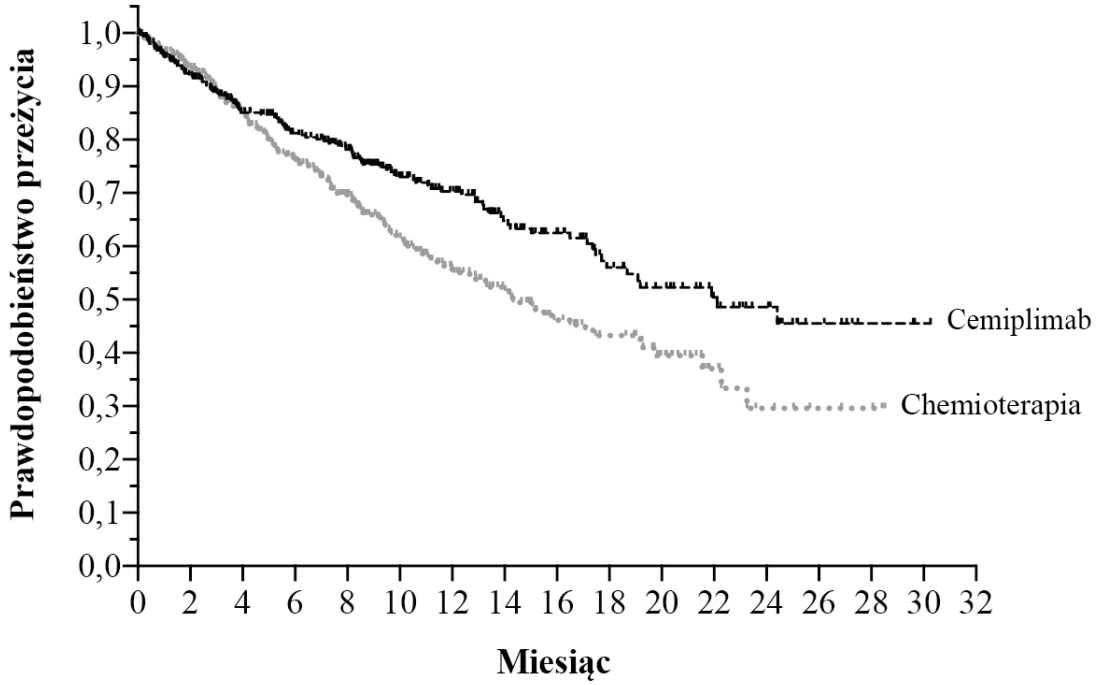
b. Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera

c. Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu

d. Na podstawie dwustronnej wartości p

e. Na podstawie dokładnego przedziału ufności Cloppera-Pearsona

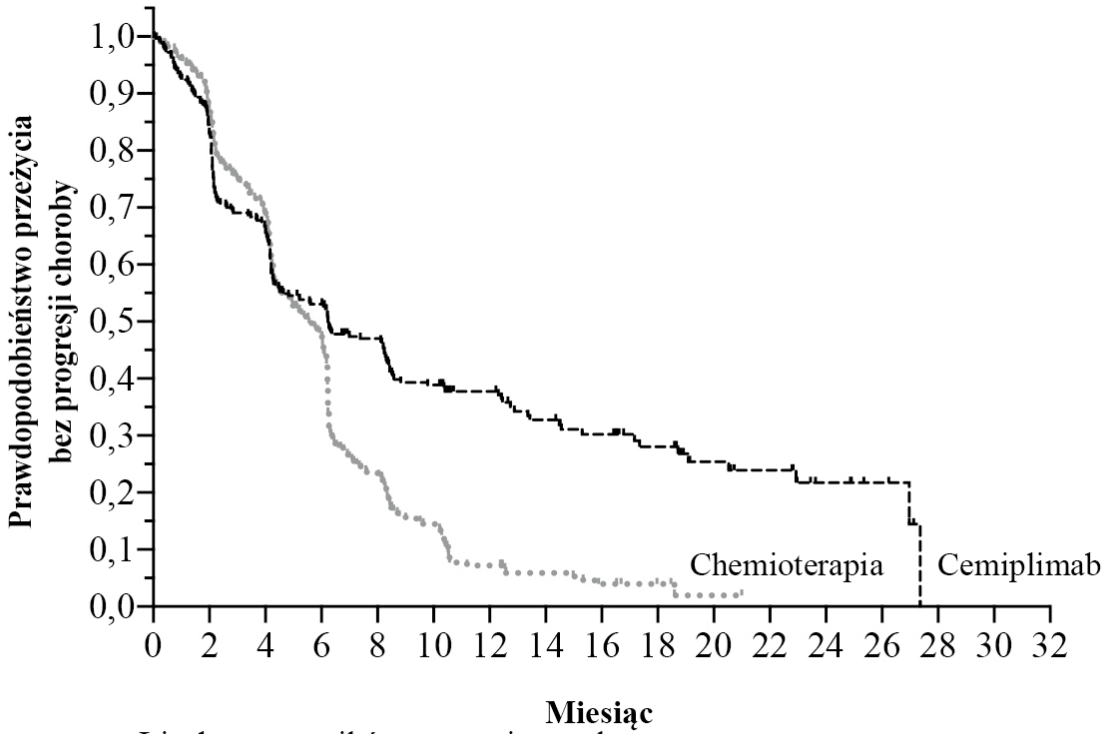
Rycina 2: OS w badaniu 1624 w NDRP



Liczba uczestników w grupie ryzyka

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

Rycina 3: PFS w badaniu 1624 w NDRP



Liczba uczestników w grupie ryzyka

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

Leczenie pierwszego rzutu NDRP cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oceniano w badaniu 16113, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z aktywnie leczoną grupą kontrolną, z udziałem 466 pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikowali się do otrzymywania radykalnej chemioradioterapii lub u pacjentów z przerzutowym NDRP, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie nowotworu i którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia systemowego z powodu przerzutowego NDRP. Wykonanie testów pod kątem aberracji innych niż aberracje genów EGFR, ALK lub ROS1 w obrębie nowotworu nie było obowiązkowe przy włączaniu do badania 16113.

Z badania wykluczono pacjentów z aberracjami genów EGFR, ALK lub ROS1 w obrębie nowotworu, ze schorzeniami wymagającymi podawania immunosupresji ogólnoustrojowej, z aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C, z niekontrolowanym HIV lub utrzymującą się lub niedawno przebytą chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia systemowego. Pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie kwalifikowali się do udziału, jeśli były one odpowiednio leczone, a ich stan neurologiczny powrócił do punktu wyjściowego przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją. Nie wymagano radiologicznego potwierdzenia stabilności lub uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Randomizacja była stratyfikowana na podstawie badania histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy w porównaniu z płaskonabłonkowym) oraz ekspresji PD-L1 (ekspresja <1% w porównaniu z 1% do 49% w porównaniu z ≥50%) według testu VENTANA PD-L1 (SP263). Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej albo cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 108 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, albo do grupy otrzymującej placebo dożylnie co 3 tygodnie przez 108 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle.

Leczenie cemiplimabem lub placebo kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Leczenie chemioterapią stosowano przez 4 cykle, po których następowało leczenie podtrzymujące pemetreksedem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1 lub nieakceptowalnej toksyczności. Chemioterapia w badaniu 16113 polegała na podawaniu karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z paklitakselem lub pemetreksedem, z obowiązkowym leczeniem podtrzymującym w przypadku schematów zawierających pemetreksed. Ocenę stanu guza wykonywano co 9 tygodni, począwszy od 9 tygodnia w trakcie roku 1. i co 12 tygodni, począwszy od 55 tygodnia w trakcie roku 2. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi przez zaślepioną IRC z użyciem RECIST 1.1 były przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR).

Wśród 466 pacjentów, 327 (70%) miało ekspresję PD-L1 na ≥1% komórek guza. Spośród nich 217 pacjentów było w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, a 110 pacjentów było w grupie leczonej placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Charakterystyka 327 pacjentów z ekspresją PD-L1 na ≥1% komórek guza w punkcie wyjściowym była następująca: mediana wieku wynosiła 62 lata (38% było w wieku 65 lat i starszych), 83% stanowili mężczyźni, 87% było rasy białej, wynik w skali ECOG 0 i 1 u odpowiednio 16% i 83%, a 6% pacjentów miało przerzuty do mózgu w wywiadzie; 51% pacjentów aktualnie paliło papierosy, 34% paliło w przeszłości i 15% stanowiły osoby, które nigdy nie paliły (mniej niż 100 papierosów w trakcie życia). Charakterystyka choroby obejmowała raka miejscowo zaawansowanego (14%), przerzutowego (86%), płaskonabłonkowego (45%) i niepłaskonabłonkowego (55%).

W analizie pierwotnej w populacji ogólnej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 16,4 miesiąca, w badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę OS u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% w obrębie nowotworu przedstawiono w tabeli 7, na rycinie 4 i rycinie 5.

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu 16113 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 ≥1%[a]

Punkty końcowe[a]	**Cemiplimab z chemioterapią N=217**	**Placebo z chemioterapią N=110**
Przeżycie całkowite (OS)		
Zgony, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)
Współczynnik hazardu (95% CI)[c]	0,55 (0,39, 0,78)	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Zdarzenia, n (%)	134 (61,8)	86 (78.2)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)
Współczynnik hazardu (95% CI)[c]	0,48 (0,36, 0,63)	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) (%)		
ORR (95% CI)[d]	47,9 (41,1, 54,8)	22,7 (15,3, 31,7)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR)	2,8	0
Odsetek odpowiedzi częściowych (PR)	45,2	22,7
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana w miesiącach[b] (zakres)	15,6 (1,7, 18,7+)	4,9 (1,9, 18,8+)

CI: przedział ufności; NE: brak oceny; +: oznacza utrzymywanie się odpowiedzi (Data zakończenia okresu zbierania danych – 14 czerwca 2021 r.)

a. Mediana czasu trwania obserwacji: cemiplimab z chemioterapią: 15,9 miesiąca, placebo z chemioterapią: 16,1 miesiąca

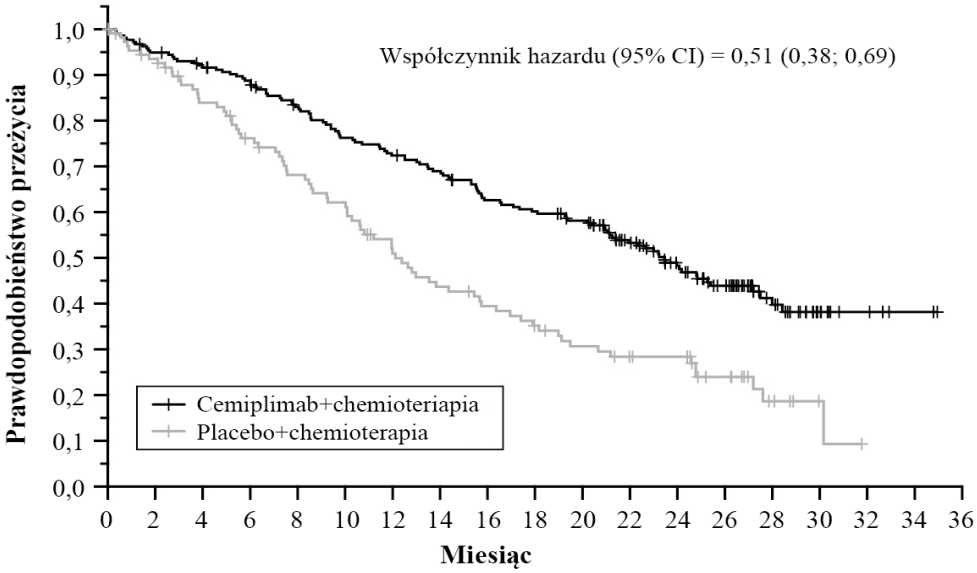
b. Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera

c. Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu

d. Na podstawie dokładnego przedziału ufności Cloppera-Pearsona

W czasie określonej z góry analizy końcowej pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥1% w obrębie guza przydzieleni losowo do grupy otrzymującej cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,9 miesiąca, nadal wykazywali klinicznie istotną korzyść w zakresie przeżycia i przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią.

Rycina 4: OS w badaniu 16113 w NDRP (pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥ 1%) – (Analiza końcowa)[a]

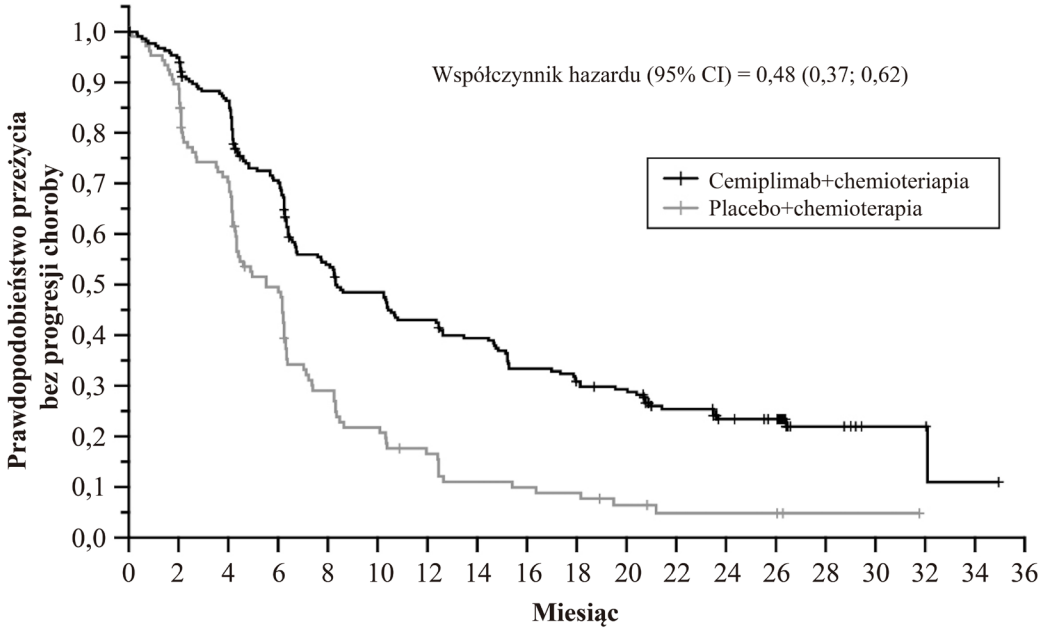


Liczba uczestników w grupie ryzyka

Cemiplimab+ chemioterapia	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Placebo+ chemioterapia	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

a. Na podstawie końcowej analizy OS (Data zakończenia okresu zbierania danych – 14 czerwca 2022 r.)

Rycina 5: PFS w badaniu 16113 w NDRP (pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥ 1%) - (Analiza końcowa)[a]



Liczba uczestników w grupie ryzyka

Cemiplimab+ chemioterapia	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3	1	0
Placebo+ chemioterapia	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0	0	0

a. Na podstawie końcowej analizy PFS (Data zakończenia okresu zbierania danych – 14 czerwca 2022 r.)

Rak szyjki macicy
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniono u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których doszło do progresji nowotworu w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny z bewacyzumabem lub bez niego, w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu 1676 prowadzonym metodą otwartej próby. Pacjentki włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie nowotworu. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentki z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnego lekami immunosupresyjnymi w okresie ostatnich 5 lat i po wcześniejszym leczeniu anty-PD-1/PD-L1.

Czynnikami stratyfikacji w analizie skuteczności były region geograficzny (Ameryka Północna, Azja, reszta świata) oraz typ histologiczny [typ histologiczny płaskonabłonkowy (ang. squamous, SCC), typ histologiczny gruczolakoraka/gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. adenocarcinoma/adenosquamous, AC)]. Randomizacja była również stratyfikowana na podstawie tego, czy pacjentki otrzymywały wcześniej leczenie bewacyzumabem czy nie oraz na podstawie ich stanu sprawności według ECOG. Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie lub do grupy otrzymującej chemioterapię dożylną wybraną przez badacza spośród: pemetreksedu, topotekanu, irynotekanu, gemcytabiny lub winorelbiny, przez maksymalnie 96 tygodni.

Leczenie kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia zaplanowanego leczenia. Oceny guza wykonywano co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności było OS w SCC, a następnie w całkowitej populacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS, ORR według RECIST 1.1 oraz DOR według oceny badacza.

Mediana wieku wynosiła 51 lat (od 22 do 87 lat); 63% pacjentek było rasy białej, 29% rasy żółtej, 3,5% rasy czarnej; 49% leczono wcześniej bewacyzumabem, u 47% PS wg ECOG wynosił 0, a u 53% PS wg ECOG wynosił 1, u 78% występował SCC, a u 22% występował AC, 94% miało nowotwór z przerzutami, 57% otrzymało wcześniej 1 linię leczenia z powodu nawrotowego lub przerzutowego nowotworu, a 43% otrzymało wcześniej >1 linię leczenia z powodu nawrotowego lub przerzutowego nowotworu. Mediana czasu trwania obserwacji w analizie pierwotnej wynosiła 18,2 miesiąca w całej populacji.

Cemiplimab wykazał istotną statystycznie poprawę OS zarówno w populacji z SCC, jak i w całkowitej populacji w porównaniu z chemioterapią.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 8, na rycinie 6 i na rycinie 7.

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu 1676 u pacjentek z rakiem szyjki macicy

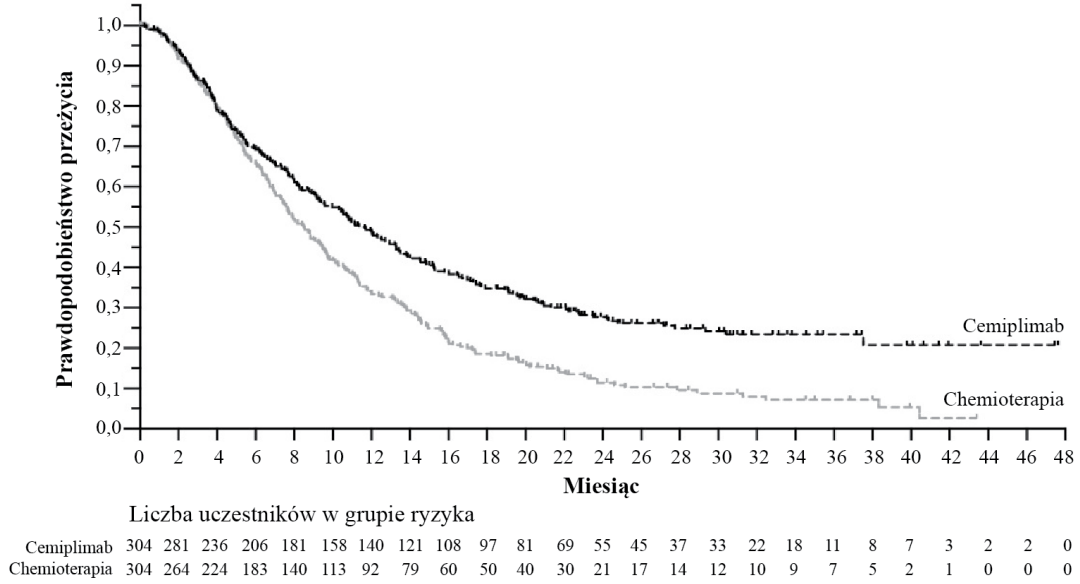
	Typ histologiczny płaskonabłonkowy (SCC) (N=477)		**Całkowita populacja (N=608)**	
Punkty końcowe dotyczące skuteczności	**cemiplimab 350 mg co 3 tygodnie (n=239)**	**chemioterapia (n=238)**	**cemiplimab 350 mg co 3 tygodnie (n=304)**	**chemioterapia (n=304)**
Przeżycie całkowite (OS)[a]				
Zgony, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	11,1 (9,2, 13,4)	8,8 (7,6, 9,8)	12,0 (10,3, 13,5)	8,5 (7,5, 9,6)
Współczynnik hazardu (95% CI)[c]	0,73 (0,58, 0,91)		0,69 (0,56, 0,84)	

Wartość p[d]	0,00306		0,00011	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)[a]				
Zdarzenia, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	2,8 (2,6, 4,0)	2,9 (2,7, 3,9)	2,8 (2,6, 3,9)	2,9 (2,7, 3,4)
Współczynnik hazardu (95% CI)[c]	0,71 (0,58, 0,86)		0,75 (0,62, 0,89)	
Wartość p[d]	0,00026		0,00048	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (%)[a]				
ORR (95% CI)[e]	17,6 (13,0, 23,0)	6,7 (3,9, 10,7)	16,4 (12,5, 21,1)	6,3 (3,8, 9,6)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)[a]	N=42	N=16	N=50	N=19
Mediana (miesiące)[b] (95% CI)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (4,2, 7,7)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (5,1, 7,7)

a. Mediana czasu obserwacji: 18,2 miesiąca. (Data zakończenia okresu zbierania danych – 4 stycznia 2021 r.)
b. Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera.
c. Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów stratyfikowanych według typu histologicznego i regionu geograficznego.
d. Jednostronna wartość p na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów (cemiplimab w porównaniu z chemioterapią).
e. Na podstawie dokładnego przedziału ufności obliczonego metodą Cloppera-Pearsona.

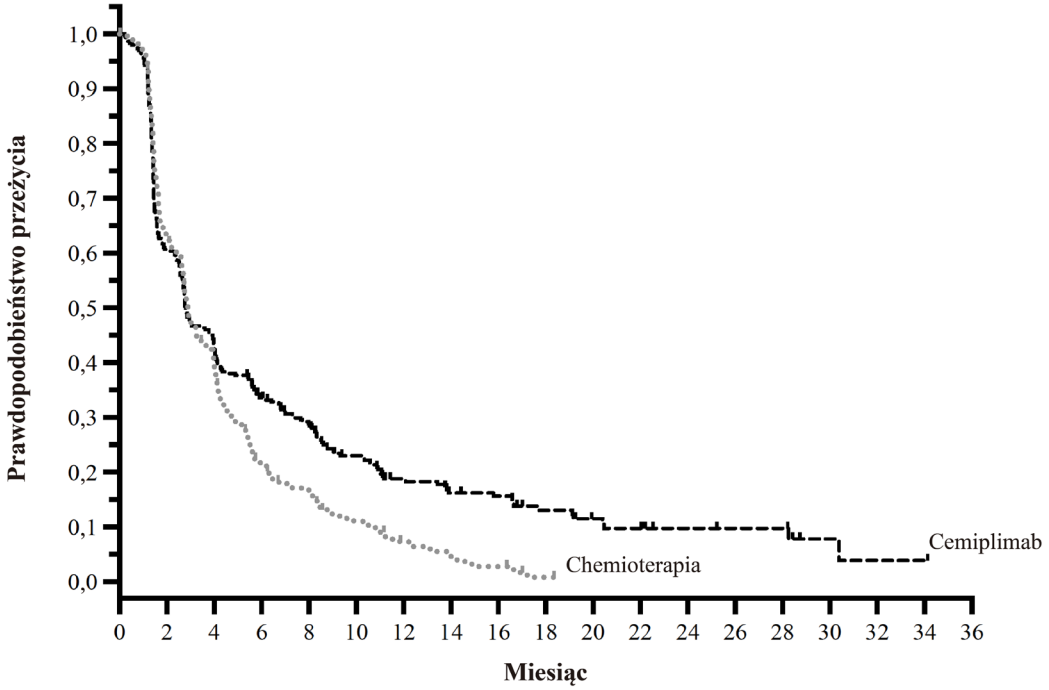
W zaktualizowanej analizie OS (data zakończenia okresu zbierania danych – 4 stycznia 2022 r.) z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 30,2 miesiąca, cemiplimab wykazał utrzymujący się korzystny wpływ na przeżycie w porównaniu z chemioterapią (współczynnik hazardu, ang. hazard ratio, HR: 0,66, 95% CI [0,55, 0,79]) (patrz rycina 6).

Rycina 6: OS w badaniu 1676 raka szyjki macicy – całkowita populacja (zaktualizowana analiza)[a]



a. Na podstawie wyników ze zaktualizowanej analizy OS, którą przeprowadzono rok po analizie pierwotnej.

Rycina 7: PFS w badaniu 1676 raka szyjki macicy – całkowita populacja (analiza pierwotna)



Analiza podgrup:

W analizie podgrup przeżycia całkowitego według typu histologicznego na podstawie zaktualizowanej analizy OS, HR w grupie z SCC wynosił 0,69 (95% CI: 0,56, 0,85), a HR w grupie z AC wynosił 0,55 (95% CI: 0,36, 0,81).

Przeprowadzono eksploracyjną analizę podgrup dotyczącą przeżycia według statusu ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (ang. tumour cell, TC) z użyciem testu przeznaczonego do stosowania w badaniach klinicznych (test VENTANA PD-L1 SP263). Spośród 608 pacjentek włączonych do badania, od 42% pacjentek pobrano próbki, które zbadano pod kątem ekspresji PD-L1. Wśród tych próbek, w 64% stwierdzono ekspresję PD-L1 ≥1%, a w 36% stwierdzono ekspresję PD-L1 <1%. W zaktualizowanej analizie eksploracyjnej OS z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 30,2 miesiąca, HR w grupie PD-L1 ≥1% wynosił 0,70 (95% CI: 0,48, 1,01), a HR w grupie PD-L1 <1% wynosił 0,85 (95% CI: 0,53, 1,36).

Pacjenci w podeszłym wieku

Monoterapia
Wśród 1281 pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii w badaniach klinicznych 52,2% (669/1281) było w wieku poniżej 65 lat, 25,9% (332/1281) było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 21,9% (280/1281) – w wieku 75 lub więcej lat.

Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących skuteczności pomiędzy starszymi a młodszymi pacjentami. Istniała tendencja polegająca na wyższej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych oraz przerwania leczenia ze względu na działania niepożądane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych cemiplimabem w monoterapii w porównaniu z pacjentami w wieku 65 lat i młodszymi.

Leczenie skojarzone
Wśród 312 pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią 59% (184/312) było w wieku poniżej 65 lat, 35,3% (110/312) było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 5,8% (18/312) – w wieku 75 lub więcej lat.

Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności pomiędzy starszymi a młodszymi pacjentami leczonymi cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.

Dzieci i młodzież
Skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę cemiplimabu oceniano u 57 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży oraz młodych osób dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi i guzami OUN, nowo rozpoznanym rozlanym naciekającym glejakiem mostu (DIPG), nowo rozpoznanym glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (HGG) lub nawracającym HGG w badaniu 1690. Wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby, składało się z dwóch prowadzonych równolegle faz, fazy I i fazy oceny skuteczności.

W badaniu fazy I oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę cemiplimabu stosowanego w monoterapii u 25 pacjentów (w wieku od 0 do poniżej 18 lat): 8 pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi i 17 pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami OUN. Szesnastu pacjentów z guzami litymi lub guzami OUN otrzymywało cemiplimab w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, a 9 pacjentów z guzami OUN otrzymywało cemiplimab w dawce 4,5 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. W fazie oceny skuteczności oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z radioterapią u 32 pacjentów (w wieku od 3 do 25 lat) z guzami OUN: 11 pacjentów z nowo rozpoznanym DIPG, 12 pacjentów z nowo rozpoznanym HGG i 9 pacjentów z nawracającym HGG. Wszyscy pacjenci w wieku 12 lat i starsi otrzymywali cemiplimab w dawce 3 mg/kg m.c., a pacjenci w wieku od 3 do poniżej 12 lat otrzymywali cemiplimab w dawce 4,5 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Cemiplimab podawano w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Nie ustalono skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z radioterapią w badanych populacjach, ponieważ nie wykazano poprawy OS ani PFS w porównaniu z danymi historycznymi.

Nie stwierdzono nowych zagrożeń ani sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane dotyczące stężenia cemiplimabu uzyskane w grupie 1063 pacjentów z różnymi guzami litymi, którzy otrzymywali dożylnie cemiplimab zostały połączone w analizie farmakokinetycznej populacji.

W przypadku podawania dawki 350 mg Q3W średnie stężenie cemiplimabu w stanie stacjonarnym mieściło się w zakresie od C_{min} 59 mg/l do stężenia pod koniec infuzji (C_{max}) 171 mg/l. Ekspozycję w stanie stacjonarnym osiąga się po około 4 miesiącach leczenia.

U pacjentów z guzami litymi ekspozycja na cemiplimab w stanie stacjonarnym przy 350 mg Q3W i przy 3 mg/kg mc. Q2W ma zbliżone wartości.

U pacjentów z CSCC wysokiego ryzyka średnie symulowane stężenia wygenerowano przy użyciu zaktualizowanego modelu PK dla populacji i 1 000 pacjentów wirtualnych na schemat leczenia. U tych pacjentów, przy dawce 350 mg Q3W przez 12 tygodni, a następnie 700 mg Q6W przez 36 dodatkowych tygodni, średnie stężenia cemiplimabu w stanie stacjonarnym wahało się od C_{min} 52,5 mg/l do stężenia pod koniec wlewu (C_{max}) 233 mg/l, przy dawce 350 mg Q3W przez 48 tygodni, średnie stężenia cemiplimabu w stanie stacjonarnym wahało się od C_{min} 66,3 mg/l do stężenia pod koniec wlewu (C_{max}) 154 mg/l.

Wchłanianie
Cemiplimab jest podawany drogą dożylną, stąd wykazuje całkowitą biodostępność.

Dystrybucja
Cemiplimab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie naczyniowym, przy czym jego objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 5,9 litra. Mediana T_{max} występuje na koniec 30-minutowej infuzji.

Metabolizm
Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ cemiplimab jest białkiem. Cemiplimab powinien ulegać rozkładowi na niewielkie peptydy i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja
Klirens cemiplimabu ma charakter liniowy, jeśli lek jest podawany w dawkach od 1 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. co dwa tygodnie. Klirens cemiplimabu po pierwszej dawce wynosi około 0,25 l/dobę. Wydaje się, że klirens całkowity zmniejsza się z czasem o około 11%, co prowadzi do klirensu w stanie stacjonarnym (CLss) wynoszącego 0,22 l/dobę; zmniejszenia CL nie uważa się za istotne klinicznie. Okres półtrwania w stanie stacjonarnym pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi 22 dni.

Liniowość lub nieliniowość
W przypadku stosowania schematów dawkowania od 1 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie parametry farmakokinetyczne cemiplimabu były liniowe i proporcjonalne do dawki, co wskazuje na wysycenie układowego szlaku zależnego od punktu uchwytu leku podczas odstępu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów
Analiza farmakokinetyczna populacji wskazuje na to, że następujące czynniki nie mają istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na cemiplimab: wiek, płeć, masa ciała, rasa, rodzaj nowotworu, stężenie albumin, zaburzenia czynności nerek i zaburzenia czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży oszacowano na podstawie zaktualizowanego populacyjnego modelu PK zawierającego dane PK uzyskane od 1227 osób dorosłych z różnymi guzami litymi, które otrzymywały dożylnie cemiplimab w monoterapii, połączone z danymi PK uzyskanymi od 55 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży oraz młodych osób dorosłych w wieku od 1 do 24 lat, które otrzymywały cemiplimab dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. lub 4,5 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, łącznie z radioterapią lub bez radioterapii. Ekspozycja u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży była porównywalna z ekspozycją u osób dorosłych otrzymujących cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie, przy czym ekspozycja była nieco wyższa u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 12 lat otrzymujących dawkę 4,5 mg/kg co 2 tygodnie. Ogólnie, najniższa przewidywana mediana $C_{trough,ss}$ i najwyższa wartość $C_{max,ss}$ dla wszystkich pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży mieściły się w obserwowanym zakresie dla dorosłych pacjentów otrzymujących 350 mg dożylnie co 3 tygodnie.

Zaburzenia czynności nerek
Wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na cemiplimab oceniano metodą analizy farmakokinetycznej populacji u pacjentów z łagodnymi (CLcr od 60 do 89 ml/min; n=396), umiarkowanymi (CLcr od 30 do 59 ml/min; n=166) lub ciężkimi (CLcr od 15 do 29 ml/min; n=7) zaburzeniami czynności nerek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na cemiplimab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano stosowania cemiplimabu u pacjentów z CLcr <21 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Wpływ zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na cemiplimab oceniano w analizie farmakokinetycznej populacji u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n=22)

[stężenie bilirubiny całkowitej (ang. total bilirubin, TB) przewyższające od 1,0 do 1,5 razy wartość górnej granicy normy (GGN) i dowolna wartość aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)] oraz u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (n=3) (bilirubina całkowita >1,5 krotności GGN do 3,0 krotności GGN) oraz dowolną wartością AST; nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na cemiplimab w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania cemiplimabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze lub genotoksyczne cemiplimabu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad wpływem cemiplimabu na reprodukcję (patrz punkt 4.6). Jak podaje się w piśmiennictwie, szlak sygnalizacyjny PD-1/PD-L1 odgrywa rolę w podtrzymywaniu ciąży poprzez utrzymanie tolerancji immunologicznej. W badaniach wykazano, że blokada receptora PD-1 prowadzi do przedwczesnego przerwania ciąży. W badaniach na myszach i małpach wykazano zwiększenie częstości występowania poronień samoistnych i (lub) resorpcji ciąży u zwierząt z ograniczoną ekspresją PD-L1 (knock-out lub obecność przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1/PD-L1). U tych gatunków zwierząt oddziaływania pomiędzy matką a płodem są podobne do występujących u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
L-prolina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
4 lata

Po otwarciu
Produkt leczniczy należy rozcieńczyć i podać we wlewie natychmiast po otwarciu opakowania (instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6).

Po przygotowaniu infuzji
Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli rozcieńczony roztwór nie został podany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed wykorzystaniem ponosi użytkownik.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w następujących warunkach:

- w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż przez 8 godzin od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji.
  albo
- w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 10 dni od momentu

przygotowania infuzji do końca infuzji. Rozcieńczony roztwór należy doprowadzić przed podaniem do temperatury pokojowej.

Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka
Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy LIBTAYO jest dostarczany w przezroczystej fiolce ze szkła typu 1, o pojemności 10 ml, z szarym korkiem chlorobutylowym z powłoką z tworzywa FluroTec i kapslem z krążkiem typu flip-off.

Każde pudełko tekturowe zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie i podawanie

- Produkt leczniczy należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian barwy. Produkt leczniczy LIBTAYO ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego roztworu, bezbarwnego do bladożółtego, który może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.
- Należy wyrzucić fiolkę w przypadku zmętnienia lub zmiany barwy roztworu bądź też obecności w nim widocznych obcych cząstek stałych, innych niż kilka przezroczystych lub białych cząstek.
- Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać z fiolki 7 ml (350 mg) produktu leczniczego LIBTAYO i przenieść pobrany płyn do worka do infuzji dożylnych, zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać roztworu. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno mieścić się w zakresie od 1 mg/ml do 20 mg/ml. Do podawania dawek 700 mg należy użyć 2 fiolek.
- Produkt leczniczy LIBTAYO jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylnej lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).
- Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1376/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2019 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 lipca 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
USA

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego LIBTAYO w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, warunki dystrybucji i wszelkie inne aspekty dotyczące programu.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy LIBTAYO będzie wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego i pacjenci/opiekunowie, którzy mają przepisywać ten produkt lub go używać, będą mieli dostęp/otrzymają poniższy pakiet edukacyjny:

- **Karta pacjenta**

- **Karta Pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe elementy:
    - Komunikat ostrzegawczy dla pracowników fachowego personelu medycznego, u których pacjent podejmuje leczenie, w tym w nagłych przypadkach, informujący, że pacjent jest w trakcie leczenia produktem leczniczym LIBTAYO.
    - Opis głównych objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (nieinfekcyjne zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, zapalenia wątroby, endokrynopatii, skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zapalenia nerek i innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym) oraz reakcji związanych z infuzją, a także informację o konieczności natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego o wystąpieniu tych objawów.
    - Dane kontaktowe osoby przepisującej produkt leczniczy LIBTAYO.
    - Ostrzeżenie przed podjęciem próby samoleczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z pracownikami fachowego personelu medycznego.
    - Informację o konieczności posiadania Karty Pacjenta i okazywania jej podczas każdej wizyty lekarskiej pracownikom fachowego personelu medycznego innym niż osoba przepisująca lek (np. ratownikom medycznym).
    - Przypomnienie, że wszystkie znane lub podejrzewane działania niepożądane leku można również zgłaszać lokalnym organom regulacyjnym.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
cemiplimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml zawiera 50 mg cemiplimabu.
Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-prolina, polisorbat 80, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
350 mg/7 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1376/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LIBTAYO 350 mg koncentrat jałowy
cemiplimab
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

350 mg/7 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
cemiplimab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby pacjent zachował „K Kartę Pacjenta" na czas leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LIBTAYO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku LIBTAYO
3. Jak podawany jest lek LIBTAYO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LIBTAYO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LIBTAYO i w jakim celu się go stosuje

LIBTAYO jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną cemiplimab, która jest przeciwciałem monoklonalnym.

Lek LIBTAYO jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu:

- raka skóry określanego jako zaawansowany rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC).
- raka skóry określanego jako zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. basal cell carcinoma, BCC), którzy byli poddawani leczeniu inhibitorem szlaku Hedgehog i leczenie to okazało się nieskuteczne lub nie było dobrze tolerowane.
- raka płuca określanego jako zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP).
- nowotworu określanego jako rak szyjki macicy, których stan pogorszył się w trakcie lub po chemioterapii.

Lek LIBTAYO stosuje się po zabiegu chirurgicznym w celu usunięcia CSCC, aby zapobiec nawrotowi nowotworu (leczenie adjuwantowe).

W leczeniu NDRP lek LIBTAYO można podawać w połączeniu z chemioterapią. Ważne jest, aby pacjent zapoznał się również z treścią ulotek dołączonych do poszczególnych leków, które mogą być podawane pacjentowi w ramach chemioterapii. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

Lek LIBTAYO działa poprzez wspomaganie układu immunologicznego w zwalczaniu nowotworu.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku LIBTAYO

Kiedy nie przyjmować leku LIBTAYO:
- jeśli pacjent ma uczulenie na cemiplimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent myśli, że może być uczulony lub ma wątpliwości, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed otrzymaniem leku LIBTAYO.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem otrzymywania leku LIBTAYO należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:
- jeśli pacjent ma chorobę autoimmunologiczną (stan, gdy organizm atakuje swoje własne komórki)
- jeśli u pacjenta wykonano przeszczep narządu lub pacjent otrzymał lub planuje otrzymać przeszczep szpiku kostnego od innej osoby (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych)
- jeśli pacjent ma chorobę płuc lub trudności z oddychaniem
- jeśli pacjent ma zaburzenia wątroby
- jeśli pacjent ma zaburzenia nerek
- jeśli pacjent ma cukrzycę
- jeśli pacjent ma jakiekolwiek inne zaburzenia zdrowia.

LIBTAYO oddziałuje na układ immunologiczny. Może powodować stan zapalny w częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być wyższe, jeśli u pacjenta występuje już choroba autoimmunologiczna (schorzenie, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również występować częste zaostrzenia choroby autoimmunologicznej, których nasilenie w większości przypadków jest łagodne.

Przed podaniem leku LIBTAYO należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta lub w przypadku wątpliwości.

Należy zwracać uwagę na działania niepożądane
Lek LIBTAYO może spowodować pewne ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi. Te zaburzenia mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia lub nawet po zakończeniu leczenia. W tym samym czasie może wystąpić więcej niż jedno działanie niepożądane.

Do tych ciężkich działań niepożądanych należą:
- zaburzenia skóry
- zaburzenia płuc (nieinfekcyjne zapalenie płuc)
- zaburzenia jelit (zapalenie okrężnicy)
- zaburzenia wątroby (zapalenie wątroby)
- zaburzenia gruczołów wydzielających hormony – zwłaszcza dotyczące tarczycy, przysadki mózgowej, nadnerczy i trzustki
- cukrzyca typu 1, w tym kwasica ketonowa (obecność ketonów we krwi prowadząca do stanu określanego jako kwasica metaboliczna)
- zaburzenia nerek (zapalenie i niewydolność nerek)
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (takie jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- reakcje związane z wlewem dożylnym
- zaburzenia mięśni (zapalenie mięśni)
- zapalenie mięśnia sercowego
- choroba, w której układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele normalnych komórek zwalczających infekcje zwanych histiocytami i limfocytami, które mogą powodować różne objawy (limfohistiocytoza hemofagocytarna) (lista objawów przedmiotowych i podmiotowych, patrz „Możliwe działania niepożądane”)
- stan zapalny trzustki, który może obejmować ból brzucha, nudności i wymioty (zapalenie trzustki)
- zaburzenia w innych częściach ciała (patrz „Możliwe działania niepożądane”)

Należy zwracać uwagę na te działania niepożądane podczas przyjmowania leku LIBTAYO. Patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”. Jeśli wystąpią jakiekolwiek z tych zaburzeń, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Lekarz może podać pacjentowi inne leki, aby nie dopuścić do wystąpienia innych ciężkich reakcji i złagodzić objawy. Lekarz może również odsunąć w czasie podanie następnej dawki leku LIBTAYO lub zaprzestać leczenia.

Dzieci i młodzież
Leku LIBTAYO nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek LIBTAYO a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje lub kiedykolwiek przyjmował jakikolwiek z następujących leków:

- lek przeciwnowotworowy o nazwie idelalizyb
- leki osłabiające układ immunologiczny – do przykładów należą kortykosteroidy, takie jak prednizon. Leki te mogą zaburzać działanie leku LIBTAYO. Jednak gdy leczenie lekiem LIBTAYO zostanie już rozpoczęte, lekarz może podać pacjentowi kortykosteroidy, aby złagodzić działania niepożądane leku LIBTAYO, które mogą wystąpić u pacjenta.

Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

- Lek LIBTAYO może być szkodliwy dla płodu.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku LIBTAYO, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby uniknąć zajścia w ciążę:
  - w trakcie stosowania leku LIBTAYO oraz
  - przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
- Należy zwrócić się do lekarza w sprawie metod antykoncepcji, które muszą być stosowane w tym okresie.

Karmienie piersią

- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie karmić piersią w trakcie leczenia lekiem LIBTAYO i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
- Nie wiadomo, czy lek LIBTAYO przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek LIBTAYO nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent poczuje się zmęczony, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki nie poczuje się lepiej.

LIBTAYO zawiera L-prolinę
Ten lek zawiera 105 mg L-proliny w każdej fiolce 7 ml, co jest równoważne 15 mg/ml. L-prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią, rzadką chorobą genetyczną, w której prolina gromadzi się w organizmie. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta hiperprolinemię, pacjent nie powinien przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza.

Lek LIBTAYO zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 14 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 7 ml, co odpowiada 2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak podawany jest lek LIBTAYO

- Lek LIBTAYO będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub przychodni – pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.
- Lek LIBTAYO podaje się w kroplówce do żyły (we wlewie dożylnym).
- Podawanie wlewu będzie trwało około 30 minut.

Jaką ilość leku otrzyma pacjent

Lek LIBTAYO podaje się zazwyczaj w dawce 350 mg co 3 tygodnie.

Po podaniu w celu niedopuszczenia do nawrotu CSCC po zabiegu chirurgicznym, leczenie można podawać w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 48 tygodni lub w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie w dawce 700 mg co 6 tygodni przez łącznie 48 tygodni.

Lekarz zadecyduje o tym, jakie dawki leku LIBTAYO otrzyma pacjent i jak długo będzie trwało leczenie.

Lekarz będzie wykonywał badania krwi w celu wykrycia określonych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

Jeżeli pacjent nie zgłosi się na wizytę
Należy jak najszybciej zadzwonić do lekarza, aby umówić się na następną wizytę. To bardzo ważne, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku.

Przerwanie przyjmowania leku LIBTAYO
Nie należy przerywać leczenia lekiem LIBTAYO bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku.

Karta Pacjenta
Informacje znajdujące się w niniejszej ulotce dla pacjenta można znaleźć też w „Karcie Pacjenta", którą pacjent otrzyma od lekarza. Ważne jest, aby pacjent zachował „Karcie Pacjenta" i pokazał ją swojemu partnerowi, swojej partnerce lub swoim opiekunom.

Z wszelkimi pytaniami na temat leczenia należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz omówi je z pacjentem i wyjaśni, jakie zagrożenia i korzyści są związane z leczeniem.

Lek LIBTAYO działa na układ immunologiczny i może powodować reakcje zapalne w niektórych częściach ciała (opis poszczególnych stanów przedstawiono w punkcie 2, w części „Należy zwracać uwagę na działania niepożądane"). Proces zapalny może spowodować poważne szkody w organizmie i może wymagać leczenia bądź zaprzestania stosowania leku LIBTAYO. Niektóre stany zapalne mogą też prowadzić do zgonu.

Należy pilnie uzyskać pomoc medyczną w razie wystąpienia u pacjenta lub pogorszenia dowolnych z następujących oznak lub objawów:
- **zaburzenia skórne**, takie jak wysypka lub swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze lub owrzodzeń w jamie ustnej lub na innych błonach śluzowych
- **zaburzenia płuc (nieinfekcyjne zapalenie płuc)**, takie jak pojawienie się lub pogorszenie kaszlu, uczucie braku tchu lub ból w klatce piersiowej
- **zaburzenia jelit (zapalenie okrężnicy)**, takie jak częsta biegunka, często z zawartością krwi

lub śluzu, częstsze niż zazwyczaj oddawanie stolca, czarny lub smolisty stolec i ostre bóle brzucha lub bolesność dotykowa brzucha

- **zaburzenia wątroby (zapalenie wątroby)**, takie jak zażółcenie skóry lub białkówek oczu, nasilone nudności lub wymioty, ból po prawej stronie brzucha, uczucie senności, ciemny mocz (koloru herbaty), łatwiejsze niż zwykle krwawienia lub powstawanie siniaków oraz uczucie mniejszego głodu niż zwykle
- **zaburzenia gruczołów wydzielających hormony**, takie jak bóle głowy, które nie ustępują lub są nietypowe, przyspieszone bicie serca, nadmierna potliwość, uczucie zimna lub gorąca bardziej niż zwykle, uczucie dużego zmęczenia, zawroty głowy lub omdlenie, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, wypadanie włosów, zaparcia, obniżenie tonu głosu, bardzo niskie ciśnienie tętnicze, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, nudności lub wymioty, ból brzucha, zmiany nastroju lub zachowania (takie jak obniżony popęd płciowy, drażliwość lub roztargnienie)
- **objawy cukrzycy typu 1 lub kwasicy ketonowej**, takie jak uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, potrzeba częstszego oddawania moczu, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia lub złe samopoczucie, ból brzucha, szybki i głęboki oddech, dezorientacja, nietypowa senność, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach, nietypowy zapach moczu lub potu
- **zaburzenia nerek (zapalenie i niewydolność nerek)**, takie jak rzadsze niż zwykle oddawanie moczu, obecność krwi w moczu, obrzęki w kostkach i uczucie mniejszego niż zwykle głodu
- **reakcje związane z wlewem dożylnym (mogą być niekiedy ciężkie lub zagrażające życiu)**, takie jak dreszcze, drżenia lub gorączka, swędzenie lub wysypka, nagłe zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, uczucie braku tchu lub świszczący oddech, uczucie zawrotów głowy lub zbliżającego się omdlenia oraz ból pleców lub szyi, nudności, wymioty lub ból brzucha
- **zaburzenia w innych częściach ciała**, takie jak:
  - **zaburzenia układu nerwowego**, takie jak bóle głowy lub sztywność karku, gorączka, uczucie zmęczenia lub osłabienia, dreszcze, wymioty, dezorientacja, zaburzenia pamięci lub uczucie senności, napady drgawkowe, widzenie lub słyszenie czegoś, co nie istnieje (omamy), silne osłabienie mięśni, mrowienie, drętwienie, osłabienie lub pieczenie w obrębie kończyn górnych i dolnych, porażenie kończyn
  - **zaburzenia mięśni i stawów**, takie jak ból lub obrzęk stawów, ból mięśni, osłabienie lub sztywność
  - **zaburzenia oczu**, takie jak zmiany widzenia, ból lub zaczerwienienie oczu, nadwrażliwość na światło
  - **zaburzenia serca i krążenia**, takie jak zmiany bicia serca, np. przyspieszenie bicia serca lub wrażenie wypadania pojedynczych skurczów serca, lub uczucie kołatania serca, ból w klatce piersiowej, duszność
  - **inne**: suchość w wielu częściach ciała, od jamy ustnej do oczu, nosa, gardła i górnych warstw skóry, powstawanie siniaków na skórze lub krwawienia, powiększenie wątroby i (lub) śledziony, powiększenie węzłów chłonnych.

Następujące działania niepożądane opisywano w trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych samym cemiplimabem:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- uczucie zmęczenia
- ból mięśni lub kości
- wysypka
- biegunka (luźne stolce)
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych
- nudności
- zmniejszone łaknienie
- świąd
- zaparcia
- kaszel

- ból brzucha
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):
- wymioty
- duszność
- gorączka
- zakażenie układu moczowego
- ból głowy
- opuchlizna (obrzęk)
- zaburzenia tarczycy (nadczynność i niedoczynność tarczycy)
- wysokie ciśnienie krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- plamy zgrubiałej, łuszczącej się lub stwardniałej skóry (rogowacenie słoneczne)
- kaszel, zapalenie płuc
- reakcje związane z wlewem
- zapalenie wątroby
- zapalenie jelit (biegunka, częstsze niż zazwyczaj oddawanie stolca, czarne lub smołowate stolce, ciężki ból brzucha lub tkliwość brzucha)
- zapalenie w jamie ustnej
- nieprawidłowe wyniki badań oceniających czynność nerek
- zapalenie nerwów powodujące mrowienie, drętwienie, osłabienie lub pieczenie w obrębie kończyn górnych i dolnych
- zapalenie nerek.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):
- bóle stawów, obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk w stawach
- tworzenie się siniaków na skórze lub krwawienie
- zapalenie tarczycy
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się dusznością, nieregularnym biciem serca, uczuciem zmęczenia lub bólu w klatce piersiowej
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez gruczoły nadnerczowe
- osłabienie mięśni
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu znajdującego się u podstawy mózgu
- zapalenie błony pokrywającej serce
- suchość w wielu częściach ciała, od jamy ustnej do oczu, nosa, gardła i górnych warstw skóry
- zapalenie mięśni, które może obejmować ból lub osłabienie mięśni (zapalenie mięśni) i może być związane z wysypką (zapalenie skórno-mięśniowe)
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- ból mięśni lub sztywność (polimialgia reumatyczna)
- stan zapalny trzustki (zapalenie trzustki). Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować ból brzucha, nudności i wymioty.

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób):
- zapalenie błon powlekających mózg i rdzeń kręgowy, zazwyczaj spowodowane przez zakażenie
- cukrzyca typu 1, której objawy mogą obejmować uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, konieczność częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmniejszenie masy ciała i uczucie zmęczenia lub kwasica ketonowa
- ból oka, podrażnienie, swędzenie lub zaczerwienienie; zapalenie, niewyraźne widzenie, dyskomfort związany z nadwrażliwością na światło (zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie rogówki)
- przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn

- stan, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą, ból mięśni.

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):
- odrzucenie przeszczepu narządu
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu
- limfohistiocytoza hemofagocytarna. Choroba, w której układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele normalnych komórek zwalczających infekcje zwanych histiocytami i limfocytami. Objawy mogą obejmować powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia nerek i serca
- celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki).

Następujące działania niepożądane opisywano w trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych cemiplimabem w połączeniu z chemioterapią:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych
- wypadanie włosów
- ból mięśni lub kości
- nudności
- uczucie zmęczenia
- zapalenie nerwów powodujące mrowienie, drętwienie, osłabienie lub pieczenie w obrębie kończyn górnych i dolnych
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zmniejszone łaknienie
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofili)
- zaparcia
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- duszność
- wysypka
- wymioty
- zmniejszenie masy ciała
- problemy ze snem
- biegunka (luźne stolce)
- zmniejszenie stężenia białka zwanego albuminą we krwi.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):
- nieprawidłowe wyniki badań oceniających czynność nerek
- zaburzenia tarczycy (nadczynność i niedoczynność tarczycy)
- kaszel, zapalenie płuc
- świąd
- zapalenie nerek
- zapalenie jelit (biegunka, częstsze niż zazwyczaj oddawanie stolca, czarne lub smołowate stolce, ciężki ból brzucha lub tkliwość brzucha)
- bóle stawów, obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk w stawach.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- zapalenie tarczycy
- reakcje związane z wlewem dożylnym
- cukrzyca typu 1, której objawy mogą obejmować uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, konieczność częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmniejszenie masy ciała i uczucie zmęczenia.

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):
- celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LIBTAYO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli rozcieńczony roztwór nie został podany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed wykorzystaniem ponosi użytkownik.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w następujących warunkach:
- w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż przez 8 godzin od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji
  albo
- w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 10 dni od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji. Rozcieńczony roztwór należy doprowadzić przed podaniem do temperatury pokojowej.

Nie przechowywać pozostałości niewykorzystanego roztworu do wlewu dożylnego w celu jego ponownego użycia. Nie należy używać ponownie pozostałości niewykorzystanego roztworu do wlewu dożylnego i należy go usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LIBTAYO

Substancją czynną leku jest cemiplimab:
- Jeden ml koncentratu zawiera 50 mg cemiplimabu.
- Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-prolina, sacharoza, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LIBTAYO i co zawiera opakowanie

Lek LIBTAYO, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy), to jałowy, przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór, który może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.

Każde opakowanie zawiera 1 szklaną fiolkę zawierającą 7 ml koncentratu.

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

Wytwórca
Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България
Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

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

Danmark
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland
Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti
Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα
ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España
Regeneron Spain S.L.U.

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

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

Malta
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Nederland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich
Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska
Medison Pharma Sp. z o.o.

Tel: 900031311

France
Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

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

Ireland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 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

Tel.: 800 080 691

Portugal
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România
Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

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

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

Suomi/Finland
Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia

Przygotowanie

- Produkt leczniczy należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian barwy. Produkt leczniczy LIBTAYO ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego roztworu, bezbarwnego do bladożółtego, który może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.
- Należy wyrzucić fiolkę w przypadku zmętnienia lub zmiany barwy roztworu, bądź też obecności w nim widocznych obcych cząstek stałych innych niż śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.
- Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać z fiolki 7 ml (350 mg) produktu leczniczego LIBTAYO i przenieść pobrany płyn do worka do infuzji dożylnych zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać roztworu. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno mieścić się w zakresie od 1 mg/ml do 20 mg/ml. Do podawania dawek 700 mg należy użyć 2 fiolek.
- Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu

Produkt leczniczy LIBTAYO nie zawiera środków konserwujących.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli rozcieńczony roztwór nie został podany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed wykorzystaniem ponosi użytkownik.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w następujących warunkach:

- w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż przez 8 godzin od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji.
  albo
- w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 10 dni od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji. Rozcieńczony roztwór należy doprowadzić przed podaniem do temperatury pokojowej.

Nie zamrażać.

Podawanie

- Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylnej lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).
- Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.