

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml des Konzentrats enthält 50 mg Cemiplimab.

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Cemiplimab in 7 ml.

Cemiplimab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary, CHO*) hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 7-ml-Durchstechflasche enthält 105 mg L-Prolin und 14 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0 und einer Osmolalität zwischen 300 und 360 mmol/kg. Die Lösung in einer Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung kann Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**Kutanes Plattenepithelkarzinom

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (*metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC*, oder *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC*), die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung (siehe Abschnitt 5.1 für Auswahlkriterien).

Basalzellkarzinom

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma, laBCC*, oder *metastatic basal cell carcinoma, mBCC*), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor, HHI*) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer, NSCLC*), das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

Zervixkarzinom

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung darf nur durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Krebskrankungen verfügen.

PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC

Patienten mit NSCLC sollten auf der Grundlage der Tumorexpression von PD-L1, bestätigt durch einen validierten Test, für die Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

DosierungEmpfohlene DosisLokal fortgeschrittenes oder metastasiertes CSCC, NSCLC, BCC und rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Adjuvante Behandlung von Hochrisiko-CSCC

Die empfohlene Dosis von Cemiplimab, die über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht wird, liegt bei:

- 350 mg alle 3 Wochen für 12 Wochen, gefolgt von 700 mg alle 6 Wochen, oder
- 350 mg alle 3 Wochen.

Die Behandlung kann bis zu einem Krankheitsrezidiv, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in

Tabelle 1 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Patientenpass

Alle Ärzte, die LIBTAYO verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.

Besondere PatientengruppenKinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIBTAYO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Aktuellvorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten wird nicht empfohlen. Die Exposition gegenüber Cemiplimab ist in allen Altersgruppen ähnlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Daten zu Patienten ab einem Alter von 75 Jahren unter Cemiplimab-Monotherapie sind begrenzt.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CLcr 15 bis 29 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leber

Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Beeinträchtigung der Leber wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber liegen nur unzureichend Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2  $\mu\text{m}$  bis 5  $\mu\text{m}$  Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>			
Pneumonitis	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
			Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Pneumonitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde
Kolitis	Grad 2 oder 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
			Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich Kolitis oder Diarröe verbessern und bei Grad 0 bis 1 verbleiben, nachdem die Corticosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde
Hepatitis	Grad 4 oder erneut auftretender Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
			Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde, oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Corticosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
			Schildrüsenhormonsubstitution einleiten, wie klinisch erforderlich
Hyperthyroidismus	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist
			Symptomatische Behandlung einleiten
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	Dauerhaftes Absetzen	Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Hyperthyroidismus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist
			Symptomatische Behandlung einleiten
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	Dauerhaftes Absetzen	Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde, oder ansonsten klinisch stabil ist
			Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonsubstitution, falls klinisch erforderlich
			Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde, oder ansonsten klinisch stabil ist
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonsubstitution, falls klinisch erforderlich
			Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
			Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>			
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idoelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 3 oder 4 (Endokrino-pathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
	Grad 3 oder 4 mit Kreatininerhöhung	Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Abstoßung solider Organtransplantate, Graft-versus-Host-Reaktion, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, Immunthrombozytopenie, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, muskuläre Schwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Pruritus, Keratitis, immunvermittelte Gastritis, Stomatitis und hämophagozytische Lymphohistiozytose)	Grad 2 oder 3, abhängig von Art der Reaktion	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Corticosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrino-pathien ausgenommen)</li> <li>– Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4</li> <li>– Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4</li> <li>– Bestätigte hämophagozytische Lymphohistiozytose</li> <li>– Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3</li> <li>– Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrino-pathien ausgenommen)</li> <li>– Verringerung der Corticosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich</li> </ul>	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
<b>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion<sup>a</sup></b>			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*).

a. Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8.

b. Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) eingestuft werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Charakterbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

**Immunvermittelte Nebenwirkungen**

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Immunvermittelte Reaktionen können jederzeit während der Behandlung mit Cemiplimab auftreten; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Richtlinien für immunvermittelte Nebenwirkungen gelten für Cemiplimab, unabhängig davon ob es als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Bei Patienten, die mit Cemiplimab oder anderen PD-1/PD-L1-Inhibitoren behandelt werden, können immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, wie etwa Myositis und Myokarditis oder Myasthenia gravis, gleichzeitig auftreten.

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonsubstitution (wie klinisch indiziert) und mit Corticosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zu untersuchen, um eine immunvermittelte Nebenwirkung zu bestätigen und andere mögliche Ursachen, einschließlich Infektionen, auszuschließen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (*autoimmune disease*, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Immunocheckpoint-Inhibitoren-Therapie im Vergleich zum Risiko bei Patienten ohne vorbestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus waren Schübe der zugrunde liegenden AID häufig, die Mehrheit war jedoch leicht und beherrschbar.

**Immunvermittelte Pneumonitis**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis auszuschließen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert

zu untersuchen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

**Immunvermittelte Kolitis**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurde eine immunvermittelte Diarröh oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarröh oder Kolitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Corticosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

**Immunvermittelte Hepatitis**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

**Immunvermittelte Endokrinopathien**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie (siehe Abschnitt 4.8).

**Schildrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyroidismus/Thyroiditis)**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurden immunvermittelte Schildrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf einen Hyperthyroidismus folgen. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonsubstitution (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Ein Hyperthyroidismus ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

**Hypophysitis**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Corticosteroiden und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

**Nebenniereninsuffizienz**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet

(siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Corticosteroiden und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

**Diabetes mellitus Typ 1**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung (siehe Abschnitt 4.2).

**Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut**

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen, wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS oder TEN sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idovalisib erhalten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

**Immunvermittelte Nephritis**

Bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

**Andere immunvermittelte Nebenwirkungen**

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Myokarditis und Pankreatitis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen).

Nicht-infektiöse Zystitis wurde bei anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren berichtet.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind diese zu untersuchen, um andere Ursachen auszuschließen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Corticosteroiden, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurde bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten, die zuvor ein solides Organtransplantat erhalten hatten, über eine Abstoßung des Transplantats berichtet. Die Behandlung mit Cemiplimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Der Nutzen der Behandlung mit Cemiplimab im Vergleich zum Risiko einer möglichen Organabstoßung ist bei diesen Patienten abzuwegen. Nach der Markteinführung wurden bei mit anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten im Zusammenhang mit allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen Fälle einer Graft-versus-Host-Reaktion berichtet.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde bei Patienten berichtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von HLH überwacht werden. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Cemiplimab abgebrochen und die Behandlung für HLH eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion**

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Corticosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden**

Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen

Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1.

Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.

**Sonstige Bestandteile**

Jede 7-ml-Durchstechflasche enthält 105 mg L-Prolin und 14 mg Polysorbat 80.

L-Prolin kann für Patienten mit Hyperprolinämie Typ I oder Typ II schädlich sein.

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine pharmakokinetischen (PK) Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.

Eine systemische Anwendung von Corticosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologischen Dosen systemischer Corticosteroide ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Frauen im gebärfähigen Alter**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Cemiplimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

**Schwangerschaft**

Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Cemiplimab als IgG4-Antikörper von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Die Anwendung von Cemiplimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Cemiplimab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper (einschließlich IgG4) bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Wenn sich eine Frau für die Behandlung mit Cemiplimab entscheidet, muss sie aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen darf.

**Fertilität**

Es sind keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Cemiplimab auf die Fertilität verfügbar. In einer 3-monatigen Studie mit wiederholter Gabe, in der an geschlechtsreifen Javaneraffen die Auswirkung auf die Fertilität untersucht wurde, waren keine Auswirkungen auf die Bewertungsparameter der Fertilität oder die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane zu beobachten.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cemiplimab hat keinen oder einen zu verhältnismäßig geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Fatigue/Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

**4.8 Nebenwirkungen****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Unter der Behandlung mit Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Cemiplimab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

**Cemiplimab als Monotherapie**

Die Sicherheit von Cemiplimab als Monotherapie wurde bei 1281 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen untersucht, die in 5 klinischen Studien mit Cemiplimab als Monotherapie behandelt wurden. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Cemiplimab betrug 28 Wochen (Spanne: 2 Tage bis 144 Wochen).

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich Grad 5 (0,3 %), Grad 4 (0,6 %), Grad 3 (5,7 %) und Grad 2 (11,2 %), traten bei 21 % der mit Cemiplimab in klinischen Studien behandelten Patienten auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen führten bei 4,6 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (6,8 %), Hyperthyroidismus (3,0 %), immunvermittelte Pneumonitis (2,6 %), immunvermittelte Hepatitis (2,4 %), immunvermittelte Kolitis (2,0 %) und immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut (1,9 %) (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ in Abschnitt 4.4 und „Empfehlungen“ in Abschnitt 4.8).

lungen zur Anpassung der Behandlung“ in Abschnitt 4.2).

Bei 32,4 % der Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Unerwünschte Ereignisse führten bei 9,4 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen von Cemiplimab.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrose (TEN), wurden im Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Cemiplimab im adjuvanten CSCC-Setting*

Die Sicherheit von Cemiplimab als Monotherapie in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko wurde in der C-POST-Studie bei 205 Patienten untersucht. In der Cemiplimab-Gruppe lag die mediane Expositionsdauer bei 47,9 Wochen (Bereich: 3 Wochen bis 52 Wochen).

In der C-POST-Studie entsprach das Sicherheitsprofil von Cemiplimab im adjuvanten Setting dem bekannten Sicherheitsprofil für die Cemiplimab-Monotherapie bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen. Die Inzidenz immunvermittelten Nebenwirkungen der Cemiplimab-Monotherapie in der C-POST-Studie betrug 22,9 % im Vergleich zu 20,8 % in der Monotherapie-Population mit fortgeschrittenen soliden Malignomen.

Die unerwünschten Ereignisse waren bei 17,6 % der Patienten schwerwiegend.

Die unerwünschten Ereignisse führten bei 9,8 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab.

#### *Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie*

Die Sicherheit von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wurde in einer klinischen Studie bei 465 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersucht. Die mediane Dauer der Exposition betrug 38,5 Wochen (10 Tage bis 102,6 Wochen) in der Cemiplimab- und Chemotherapiegruppe sowie 21,3 Wochen (4 Tage bis 95 Wochen) in der Chemotherapiegruppe.

Immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei 18,9 % der Patienten auf, einschließlich solcher vom Grad 5 (0,3 %), Grad 3 (2,6 %) und Grad 2 (7,4 %). Immunvermittelte Nebenwirkungen führten bei 1,0 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (7,7 %), Hyperthyroidismus (5,1 %), erhöhtes Thyreotropin (TSH) im Blut (4,2 %), immunvermittelte Hautreaktionen (1,9 %), immunvermittelte Pneumonitis (1,9 %) und erniedrigtes Thyreotropin (TSH) im Blut (1,6 %) (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ in Abschnitt 4.4 und „Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung“ in Abschnitt 4.2).

Bei 25,3 % der Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Unerwünschte Ereignisse führten bei 5,1 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen von Cemiplimab.

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Tabelle 2 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen im Sicherheitsdatensatz der Monotherapie sowie für Patienten, die mit Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, von denen bekannt ist, dass sie bei alleiniger Gabe von Cemiplimab oder bei alleiniger Gabe der Chemotherapie auftreten, können auch während der Behandlung mit der Kombination aus beiden Komponenten auftreten.

Siehe Tabelle 2

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachfolgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen basiert auf der Sicherheit von Cemiplimab bei 1281 Patienten in klinischen Studien zur Anwendung einer Monotherapie.

**Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei mit Cemiplimab-Monotherapie und mit Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie behandelten Patienten**

	Cemiplimab-Monotherapie			Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie		
Systemorganklassen Bevorzugter Begriff	Alle Grade %	Grad 3–5 (%)	Alle Grade %	Grad 3–5 (%)		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Infektion der oberen Atemwege <sup>a</sup>	Sehr häufig	10,9	0,4			
Harnwegsinfektion <sup>b</sup>	Häufig	8,4	2,3			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Anämie	Sehr häufig	15,0	5,2	Sehr häufig	43,6	9,9
Neutropenie				Sehr häufig	15,4	5,8
Thrombozytopenie				Sehr häufig	13,1	2,6
Hämophagozytische Lymphohistiozytose <sup>d</sup>	Nicht bekannt	--	--			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>						
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Häufig	3,3	< 0,1	Gelegentlich	0,3	0
Thrombozytopenie <sup>c</sup>	Gelegentlich	0,9	0			
Sjögren-Syndrom	Gelegentlich	0,2	0			
Abstoßung eines soliden Organtransplantats <sup>d</sup>	Nicht bekannt	--	--			
<b>Endokrine Erkrankungen</b>						
Hypothyreose <sup>e</sup>	Häufig	6,8	< 0,1	Häufig	7,7	0,3
Hyperthyroidismus	Häufig	3,0	< 0,1	Häufig	5,1	0
Thyroiditis <sup>f</sup>	Gelegentlich	0,6	0	Gelegentlich	0,6	0
Hypophysitis <sup>g</sup>	Gelegentlich	0,5	0,2			
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	0,5	0,5			
Diabetes mellitus Typ 1 <sup>h</sup>	Selten	< 0,1	< 0,1	Gelegentlich	0,3	0

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

024319-76523-101

Fortsetzung der Tabelle

	Cemiplimab-Monotherapie		Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie	
Systemorganklassen Bevorzugter Begriff	Alle Grade %	Grad 3–5 (%)	Alle Grade %	Grad 3–5 (%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	Häufig	8,0	0,3	
Periphere Neuropathie <sup>i</sup>	Häufig	1,3	< 0,1	Sehr häufig
Meningitis <sup>j</sup>	Selten	< 0,1	< 0,1	
Enzephalitis	Selten	< 0,1	< 0,1	
Myasthenia gravis	Selten	< 0,1	0	
Paraneoplastische Enzephalomyelitis	Selten	< 0,1	< 0,1	
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	Selten	< 0,1	0	
<b>Augenerkrankungen</b>				
Keratitis	Selten	< 0,1	0	
Uveitis	Selten	< 0,1	< 0,1	
<b>Herzerkrankungen</b>				
Myokarditis <sup>k</sup>	Gelegentlich	0,5	0,3	
Perikarditis <sup>l</sup>	Gelegentlich	0,3	0,2	
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
Hypertonie <sup>m</sup>	Häufig	5,7	2,6	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Appetit vermindert	Sehr häufig	13,0	0,6	Sehr häufig
Hyperglykämie				Sehr häufig
Hypoalbuminämie				Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
Husten <sup>n</sup>	Sehr häufig	10,8	0,2	
Dyspnoe <sup>o</sup>	Häufig	9,7	1,2	Sehr häufig
Pneumonitis <sup>p</sup>	Häufig	3,3	1,1	Häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Übelkeit	Sehr häufig	14,7	0,2	Sehr häufig
Diarröhö	Sehr häufig	16,3	0,7	Sehr häufig
Obstipation	Sehr häufig	12,3	0,2	Sehr häufig
Abdominalschmerz <sup>q</sup>	Sehr häufig	11,5	0,7	
Erbrechen	Häufig	9,9	0,2	Sehr häufig
Kolitis <sup>r</sup>	Häufig	2,0	0,8	Häufig
Stomatitis	Häufig	1,8	< 0,1	
Gastritis <sup>s</sup>	Gelegentlich	0,2	0	
Pankreatitis <sup>t</sup>	Gelegentlich	0,2	0,2	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
Hepatitis <sup>u</sup>	Häufig	2,7	1,8	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
Schlaflosigkeit				Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>				
Ausschlag <sup>v</sup>	Sehr häufig	21,4	1,6	Sehr häufig
Pruritus <sup>w</sup>	Sehr häufig	12,7	0,2	Häufig
Keratosis actinica	Häufig	3,7	0	
Alopezie				Sehr häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>				
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>w</sup>	Sehr häufig	28,3	1,8	Sehr häufig
Arthritis <sup>y</sup>	Gelegentlich	0,9	0,2	Häufig
Myositis <sup>z</sup>	Gelegentlich	0,3	< 0,1	
Muskuläre Schwäche	Gelegentlich	0,2	0	
Polymyalgia rheumatica	Gelegentlich	0,2	0	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**LIBTAYO 350 mg**

**Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**REGENERON®**

Fortsetzung der Tabelle

	Cemiplimab-Monotherapie		Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie	
Systemorganklassen Bevorzugter Begriff	Alle Grade %	Grad 3–5 (%)	Alle Grade %	Grad 3–5 (%)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
Nephritis <sup>aa</sup>	Häufig	1,2	0,2	Häufig
Nicht-infektiöse Zystitis	Nicht bekannt	--	--	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Ermüdung/Fatigue <sup>bb</sup>	Sehr häufig	29,9	2,6	Sehr häufig
Fieber <sup>cc</sup>	Häufig	8,7	0,2	
Ödem <sup>dd</sup>	Häufig	7,9	0,4	
<b>Untersuchungen</b>				
Alaninaminotransferase erhöht	Häufig	4,6	0,5	Sehr häufig
Aspartataminotransferase erhöht	Häufig	4,4	0,7	Sehr häufig
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	1,9	0,2	Häufig
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	1,6	0	Häufig
Thyreotropin (TSH) im Blut erhöht	Gelegentlich	0,8	0	Häufig
Transaminasen erhöht	Gelegentlich	0,4	< 0,1	
Bilirubin im Blut erhöht	Gelegentlich	0,4	< 0,1	Häufig
Thyreotropin (TSH) im Blut erniedrigt	Selten	< 0,1	0	Häufig
Gewicht erniedrigt				Sehr häufig
Gamma-Glutamyltransferase erhöht				Gelegentlich
				0,6
				0,3

Version 4.03 der NCI CTCAE wurde benutzt, um den Toxizitätsgrad einzustufen.

- a. Infektion der oberen Atemwege beinhaltet Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Atemwegsinfektion, Rhinitis, virale Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der Atemwege, Pharyngitis, Laryngitis, Virusschnupfen, akute Sinusitis, Tonsillitis und Tracheitis.
- b. Harnwegsinfektion beinhaltet Harnwegsinfektion, Zystitis, Pyelonephritis, Niereninfektion, akute Pyelonephritis, Urosepsis, bakterielle Zystitis, Harnwegsinfektion durch Escherichia, Pyelozystitis, bakterielle Harnwegsinfektion und Harnwegsinfektion durch Pseudomonas.
- c. Thrombozytopenie beinhaltet Thrombozytopenie und Immunthrombozytopenie.
- d. Ereignis nach Markteinführung.
- e. Hypothyreose beinhaltet Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.
- f. Thyroiditis beinhaltet Thyroiditis, Immunthyroiditis und immunvermittelte Thyroiditis.
- g. Hypophysitis beinhaltet Hypophysitis und lymphozytäre Hypophysitis.
- h. Diabetes mellitus Typ 1 beinhaltet diabetische Ketoazidose und Diabetes mellitus Typ 1.
- i. Periphere Neuropathie beinhaltet periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Parästhesie, Polyneuropathie, Neuritis und periphere motorische Neuropathie.
- j. Meningitis beinhaltet aseptische Meningitis.
- k. Myokarditis beinhaltet Myokarditis, Autoimmunmyokarditis und immunvermittelte Myokarditis.
- l. Perikarditis beinhaltet autoimmune Perikarditis und Perikarditis.
- m. Hypertonie beinhaltet Hypertonie und hypertensive Krise.
- n. Husten beinhaltet Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.
- o. Dyspnoe beinhaltet Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.
- p. Pneumonitis beinhaltet Pneumonitis, immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung und Lungenfibrose.
- q. Abdominalschmerz beinhaltet Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Bauch aufgetrieben, Schmerzen Unterbauch, abdominale Beschwerden und gastrointestinale Schmerzen.
- r. Kolitis beinhaltet Kolitis, autoimmune Kolitis, Enterokolitis und immunvermittelte Enterokolitis.
- s. Gastritis beinhaltet Gastritis und immunvermittelte Gastritis.
- t. Pankreatitis (akute Pankreatitis und immunvermittelte Pankreatitis) wurde in den im Monotherapy-Pool enthaltenen Studien (n = 1281) nicht beobachtet und die Häufigkeit basiert auf der Exposition von in relevanten Studien mit Cemiplimab-Monotherapie behandelten Patienten.
- u. Hepatitis beinhaltet autoimmune Hepatitis, immunvermittelte Hepatitis, Hepatitis, Leberotoxizität, Hyperbilirubinämie, hepatozelluläre Schädigung, Leberversagen und Leberfunktion anomal.
- v. Ausschlag beinhaltet Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, Dermatitis, Erythem, Ausschlag mit Juckreiz, Urtikaria, erythematösen Hauthausschlag, bullöse Dermatitis, akneiforme Dermatitis, makulösen Ausschlag, Psoriasis, papulösen Ausschlag, dyshidrotisches Ekzem, Pemphigoid, autoimmune Dermatitis, allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Medikamentenausschlag, Erythema nodosum, Hautreaktion, Hautotoxizität, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis exfoliativa generalisiert, psoriasisiforme Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativen Hauthausschlag, immunvermittelte Dermatitis, Lichen planus und Parapsoriasis.
- w. Pruritus beinhaltet Pruritus und allergischen Pruritus.
- x. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems beinhalten Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Myalgie, Nackenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Knochenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Wirbelsäulenschmerz, muskuloskeletale Steifigkeit und muskuloskeletale Beschwerden.
- y. Arthritis beinhaltet Arthritis, Polyarthritis, autoimmune Arthritis und immunvermittelte Arthritis.
- z. Myositis beinhaltet Myositis und Dermatomyositis.
- aa. Nephritis beinhaltet akute Nierenschädigung, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, immunvermittelte Nephritis, Nephritis, Nierenversagen, tubulo-interstitielle Nephritis und toxische Nephropathie.
- bb. Ermüdung beinhaltet Ermüdung, Asthenie und Unwohlsein.
- cc. Fieber beinhaltet Fieber, Hyperthermie und Hyperpyrexie.
- dd. Ödem beinhaltet peripheres Ödem, Gesichtsödem, periphere Schwellung, Schwellung des Gesichts, lokalisierter Ödem, generalisiertes Ödem und Schwellung.

Diese ausgewählten Nebenwirkungen waren vergleichbar, wenn Cemiplimab als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung oder in Kombination mit Chemotherapie verabreicht wurde.

**Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4)**

***Immunvermittelte Pneumonitis***

Bei 33 (2,6 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Pneumonitis, einschließlich einer immunvermittelten Pneumonitis (Grad 4) bei 4 (0,3 %) Patienten und einer immunvermittelten Pneumonitis (Grad 3) bei 8 (0,6 %) Patienten. Die immunvermittelte Pneumonitis führte bei 17 (1,3 %) von 1281 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 33 Patienten mit immunvermittelten Pneumonitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 2,7 Monate (Spanne: 7 Tage bis 22,2 Monate) und die mediane Dauer der Pneumonitis 1,1 Monate (Spanne: 5 Tage bis 16,9 Monate). 27 der 33 Patienten (81,8 %) erhielten hochdosierte Corticosteroide über einen medianen Zeitraum von 15 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 5,9 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die Pneumonitis bei 20 (60,6 %) der 33 Patienten abgeklungen.

***Immunvermittelte Kolitis***

Bei 25 (2,0 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis, einschließlich einer immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 bei 10 (0,8 %) Patienten. Die immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis führte bei 5 (0,4 %) von 1281 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 25 Patienten mit immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 3,8 Monate (Spanne: 1 Tag bis 16,6 Monate) und die mediane Dauer der immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis 2,1 Monate (Spanne: 4 Tage bis 26,8 Monate). 19 der 25 Patienten (76,0 %) mit immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis erhielten hochdosierte Corticosteroide über einen medianen Zeitraum von 22 Tagen (Spanne: 2 Tage bis 5,2 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis bei 14 (56,0 %) der 25 Patienten abgeklungen.

***Immunvermittelte Hepatitis***

Bei 31 (2,4 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Hepatitis, einschließlich einer immunvermittelten Hepatitis (Grad 5) bei 1 (< 0,1 %) Patienten, vom Grad 4 bei 4 (0,3 %) Patienten und vom Grad 3 bei 21 (1,6 %) Patienten. Die immunvermittelte Hepatitis führte bei 18 (1,4 %) von 1281 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 31 Patienten mit immunvermittelten Hepatitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 2,8 Monate (Spanne: 7 Tage bis 22,5 Monate) und die mediane Dauer der Hepatitis 2,3 Monate (Spanne: 5 Tage bis 8,7 Monate). 27 der 31 Patienten (87,1 %) mit immunvermittelten Hepatitis erhielten hochdosierte Corticosteroide über einen medianen Zeitraum von 24 Tagen (Spanne: 2 Tage bis 3,8 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die

Hepatitis bei 12 (38,7 %) der 31 Patienten abgeklungen.

***Immunvermittelte Endokrinopathien***

Bei 87 (6,8 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Hypothyreose, einschließlich einer Hypothyreose (Grad 3) bei 1 (< 0,1 %) der Patienten. Die Hypothyreose führte bei 3 (0,2 %) von 1281 Patienten zu einem Absetzen von Cemiplimab. Bei den 87 Patienten mit Hypothyreose betrug die mediane Zeit bis zum Einsetzen 4,0 Monate (Spanne: 15 Tage bis 18,9 Monate) mit einer medianen Dauer von 9,2 Monaten (Spanne: 1 Tag bis 37,1 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die Hypothyreose bei 5 (5,7 %) der 87 Patienten abgeklungen.

Bei 39 (3,0 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einem Hyperthyroidismus, einschließlich eines Hyperthyroidismus (Grad 3) bei 1 (< 0,1 %) Patienten und vom Grad 2 bei 11 (0,9 %) Patienten. Der Hyperthyroidismus führte bei keinem Patienten zu einem Absetzen von Cemiplimab. Bei den 39 Patienten mit Hyperthyroidismus betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,9 Monate (Spanne: 20 Tage bis 23,8 Monate) und die mediane Dauer betrug 1,9 Monate (Spanne: 9 Tage bis 32,7 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war der Hyperthyroidismus bei 22 (56,4 %) der 39 Patienten abgeklungen.

Bei 8 (0,6 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Thyroiditis, einschließlich einer Thyroiditis (Grad 2) bei 4 (0,3 %) Patienten. Die Thyroiditis führte bei keinem Patienten zu einem Absetzen von Cemiplimab. Bis zum Ende der Datenerhebung war die Thyroiditis bei 1 (12,5 %) der 8 Patienten abgeklungen.

Bei 6 (0,5 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Nebenniereninsuffizienz, einschließlich einer Nebenniereninsuffizienz (Grad 3) bei 6 (0,5 %) Patienten. Ein (< 0,1 %) Patient von 1281 Patienten brach die Behandlung mit Cemiplimab aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz ab. Bei den 6 Patienten mit Nebenniereninsuffizienz betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 7,5 Monate (Spanne: 4,2 Monate bis 18,3 Monate) und die mediane Dauer 2,9 Monate (Spanne: 22 Tage bis 6,1 Monate). Zwei der 6 Patienten (33,3 %) erhielten hochdosierte Corticosteroide. Bis zum Ende der Datenerhebung war die Nebenniereninsuffizienz bei 1 (16,7 %) der 6 Patienten abgeklungen.

Bei 7 (0,5 %) von 1281 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Hypophysitis, einschließlich einer immunvermittelten Hypophysitis (Grad 3) bei 3 (0,2 %) Patienten. Einer (< 0,1 %) von 1281 Patienten brach die Behandlung mit Cemiplimab aufgrund einer Hypophysitis ab. Bei den 7 Patienten mit Hypophysitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 7,4 Monate (Spanne: 2,5 Monate bis 10,4 Monate) mit einer medianen Dauer von 2,7 Monaten (Spanne: 9 Tage bis 34,9 Monate). Drei der 7 Patienten (42,9 %) erhielten hochdosierte Corticosteroide. Bis zum Ende der Datenerhebung war die Hypophysitis bei 1 (14,3 %) der 7 Patienten abgeklungen.

Diabetes mellitus Typ 1 ohne andere Ätiologie trat bei 1 (< 0,1 %) von 1281 Patienten auf (Grad 4).

***Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut***

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut traten bei 24 (1,9 %) von 1281 Patienten auf, die Cemiplimab erhielten, einschließlich immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut vom Grad 3 bei 11 (0,9 %) Patienten. Die immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut führten bei 3 (0,2 %) von 1281 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 24 Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 2,0 Monate (Spanne: 2 Tage bis 17,0 Monate) und die mediane Dauer 2,9 Monate (Spanne: 8 Tage bis 38,8 Monate). 17 der 24 Patienten (70,8 %) mit immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut erhielten hochdosierte Corticosteroide über einen medianen Zeitraum von 10 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,9 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung waren die Nebenwirkungen der Haut bei 17 (70,8 %) der 24 Patienten abgeklungen.

***Immunvermittelte Nephritis***

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 9 (0,7 %) von 1281 Patienten auf, die Cemiplimab erhielten, einschließlich einer immunvermittelten Nephritis (Grad 5) bei 1 (< 0,1 %) Patienten und einer immunvermittelten Nephritis (Grad 3) bei 1 (< 0,1 %) Patienten. Die immunvermittelte Nephritis führte bei 2 (0,2 %) von 1281 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 9 Patienten mit immunvermittelten Nephritis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 2,1 Monate (Spanne: 14 Tage bis 12,5 Monate) und die mediane Dauer der Nephritis 1,5 Monate (Spanne: 9 Tage bis 5,5 Monate). Sechs der 9 Patienten (66,7 %) mit immunvermittelten Nephritis erhielten hochdosierte Corticosteroide über einen medianen Zeitraum von 18 Tagen (Spanne: 3 Tage bis 1,3 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die Nephritis bei 7 (77,8 %) der 9 Patienten abgeklungen.

***Andere immunvermittelte Nebenwirkungen***  
Die folgenden klinisch signifikanten, immunvermittelten Nebenwirkungen traten bei 1281 mit Cemiplimab-Monotherapie behandelten Patienten mit einer Inzidenz von unter 1 % (sofern nicht anders angegeben) auf. Sofern nicht anders angegeben, entsprachen die Ereignisse Grad 3 oder darunter:

***Erkrankungen des Nervensystems:*** aseptische Meningitis, paraneoplastische Enzephalomyelitis (Grad 5), chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie<sup>a</sup>

***Herzerkrankungen:*** Myokarditis<sup>b</sup> (Grad 5), Perikarditis<sup>c</sup>

***Erkrankungen des Immunsystems:*** Immunkontrahenzen, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (1,2 %), Arthritis<sup>d</sup>, muskuläre Schwäche, Myalgie, Myositis<sup>e</sup> (Grad 4), Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:*** Pruritus

**Augenerkrankungen:** Keratitis, Uveitis (Grad 4)

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Stomatitis, immunvermittelte Gastritis, Pankreatitis (Grad 4)

- a. einschließlich Neuritis, peripherie Neuropathie, peripherie sensorische Neuropathie und Polyneuropathie
- b. einschließlich Autoimmunmyokarditis, immunvermittelte Myokarditis und Myokarditis
- c. einschließlich autoimmune Perikarditis und Perikarditis
- d. einschließlich Arthritis, immunvermittelte Arthritis und Polyarthritiden
- e. einschließlich Myositis und Dermatomyositis
- f. in klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes berichtet

**Wirkungen auf die Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren**

Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Cemiplimab auftreten können: Zöliakie, exokrine Pankreasinsuffizienz.

Die folgenden weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die in klinischen Studien Kombinationstherapien erhielten: Vaskulitis, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems und Meningitis (Grad 4), jeweils mit der Häufigkeit „selten“.

**Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion**

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten bei 94 (7,3 %) von 1281 der mit Cemiplimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen (Grad 3 oder 4) bei 2 (0,2 %) Patienten. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion führten bei 1 (< 0,1 %) Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Häufige Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren unter anderem Übelkeit, Fieber und Erbrechen. Bei 93 von 94 (98,9 %) Patienten klang die infusionsbedingte Reaktion bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes wieder ab.

**Immunogenität**

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Cemiplimab das Potenzial für eine Immunogenität. In klinischen Studien mit 1029 Patienten, die mit Cemiplimab behandelt wurden, entwickelten 2,1 % der Patienten unter der Therapie Antikörper, wobei etwa 0,3 % eine anhaltende Antikörperantwort zeigten. Es wurden keine neutralisierenden Antikörper beobachtet. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Entwicklung von Antikörpern gegen Cemiplimab zu einer Änderung des Pharmakokinetik- oder Sicherheitsprofils führt.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über anzuzeigen:

**Deutschland**

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51–59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

**Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**

Im Fall einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, PD-1/PD-L1(*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FF06.

**Wirkmechanismus**

Cemiplimab ist ein humarer monoklonaler Immunglobulin-G4-(IgG4-)Antikörper, der an den *programmed cell death-1*-PD-1-Rezeptor bindet und dessen Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 blockiert. Die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf antigenpräsentierenden Zellen, aber auch auf Tumorzellen und/oder anderen Zellen in der Tumor-Mikroumgebung exprimiert werden können, führt zu einer Unterbindung der T-Zell-Funktionen wie z. B. Proliferation, Zytokinausschüttung und zytotoxische Aktivität. Cemiplimab verstärkt die T-Zell-Antwort, einschließlich der Anti-Tumor-Antwort, indem es die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

**CSCC**

**Fortgeschrittenes CSCC**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab wurden bei Patienten mit mCSCC (nodal oder fernmetastasiert) oder laCSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kamen, in einer klinischen Studie (R2810-ONC-1540 [Studie 1540]) untersucht. Studie 1540 war eine offene, multizentrische Phase-II-Studie, die insgesamt 193 Patienten mit mCSCC oder laCSCC in Gruppen 1 bis 3 mit einer kombinierten medianen Nachbeobachtung von 15,7 Monaten einschloss. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18,5 Monate für die Gruppe mCSCC 3 mg/kg alle 2 Wochen (Q2W) (Gruppe 1), 15,5 Monate für die Gruppe laCSCC 3 mg/kg Q2W (Gruppe 2) und 17,3 Monate für die Gruppe mCSCC 350 mg Q3W (Gruppe 3). In einer zusätzlichen Kohorte von 165 Patienten mit fort-

geschrittenem CSCC (mCSCC und laCSCC), die 350 mg Q3W erhielten, betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 8,7 Monate (Gruppe 6).

Patienten durften nicht an Studien teilnehmen, wenn Folgendes auf sie zutraf: Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderte, innerhalb der vergangenen 5 Jahre; organtransplantierte Patienten; Pneumonitis innerhalb der vergangenen 5 Jahre; frühere Behandlung mit Anti-PD-1/-PD-L1- oder anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren; aktive Infektionen, die behandelt werden müssen, einschließlich bekannter Infektionen mit dem *Human-Immunodeficiency-Virus* (HIV) oder aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektionen; chronische lymphatische Leukämie (CLL); Hirnmetastasen; ein ECOG-(*Eastern Cooperative Oncology Group*)-Performance-Status (PS) ≥ 2.

In Studie 1540 erhielten Patienten Cemiplimab intravenös, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht mehr akzeptable Toxizität vorlagen oder bis zum Ende der geplanten Behandlung (3 mg/kg Q2W über 96 Wochen [Gruppen 1 und 2] oder 350 mg Q3W über 54 Wochen [Gruppe 3]). Zeigten Patienten mit lokal fortgeschrittenener Erkrankung ein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung, konnte eine kurative Operation erwogen werden. Die Beurteilung des Tumorausgangs erfolgte alle 8 bzw. 9 Wochen (bei Patienten, die 3 mg/kg Q2W bzw. 350 mg Q3W erhielten). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt von Studie 1540 war die bestätigte objektive Ansprechraten (*objective response rate*, ORR), beurteilt durch eine unabhängige zentrale Prüfung (*independent central review*, ICR). Bei Patienten mit mCSCC ohne äußerlich sichtbare Zielläsionen wurde die ORR anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1) bestimmt. Bei Patienten mit äußerlich sichtbaren Zielläsionen (laCSCC und mCSCC) wurde die ORR anhand eines kombinierten Endpunkts bestimmt, der ICR-Beurteilungen radiologischer Daten (RECIST 1.1) und digitale medizinische Fotografie (WHO-Kriterien) kombinierte. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR) durch ICR. Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderem ORR und DOR durch Beurteilung des Prüfers (*Investigator assessment*, IA), progressionsfreies Überleben (*progression free survival*, PFS) durch ICR und durch IA, Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), Rate des vollständigen Ansprechens (*complete response*, CR) durch ICR und Änderung der Ergebnisse (Scores) der durch Patienten beurteilten Lebensqualität (Core 30) im von der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung (EORTC) erstellten Fragebogen (EORTC QLQ-C30).

In der Wirksamkeitsanalyse mit 193 Patienten mit fortgeschrittenem CSCC aus den Gruppen 1 bis 3 der Studie 1540 hatten 115 ein metastasiertes CSCC und 78 ein lokal fortgeschrittenes CSCC. Das mediane Alter lag bei 72 Jahren (Spanne: 38 bis 96 Jahre). 78 (40,4 %) Patienten waren mindestens

75 Jahre alt, 66 Patienten (34,2 %) waren zwischen 65 und 75 Jahre alt und 49 Patienten (25,4 %) waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 161 (83,4 %) Patienten männlich, und 187 (96,9 %) Patienten waren kaukasischer Abstammung. Der ECOG-PS betrug 0 (44,6 %) und 1 (55,4 %). 33,7 % der Patienten hatten bereits mindestens eine systemische Krebstherapie erhalten, 81,3 % der Patienten waren aufgrund eines Krebsleidens bereits operiert worden und 67,9 % der Patienten hatten sich bereits einer Strahlentherapie unterzogen. Von den Patienten mit metastasiertem CSCC wiesen 76,5 % Fernmetastasen auf, während 22,6 % lediglich nodale Metastasen aufwiesen.

Die Wirksamkeitsergebnisse auf Grundlage der abschließenden Analyse der Gruppen 1 bis 3 der Studie 1540 sind in Tabelle 3 gezeigt.

Siehe Tabelle 3

#### Wirksamkeit und PD-L1-Status

Die klinische Wirkung wurde unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus des Tumors beobachtet.

#### Adjuvante Behandlung von Hochrisiko-CSCC

In der C-POST-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie der Phase III, wurde die Wirksamkeit von Cemiplimab für die adjuvante Behandlung von Patienten mit CSCC mit hohem Rezidivrisiko nach einer Operation, gefolgt von einer Strahlentherapie, beurteilt. Bei den Studienteilnehmern bestand ein hohes Rezidivrisiko aufgrund von nodalen Merkmalen (extrakapsuläre Ausdehnung oder  $\geq 3$  beteiligte Lymphknoten) und/oder nicht nodalen Merkmalen (In-Transit-Metastasen, T4-Läsion, perineurale Invasion oder lokal rezidivierender Tumor mit  $\geq 1$  zusätzlichen unerwünschten Merkmalen). Außerdem hatten sie innerhalb von 2 bis 10 Wochen vor der Randomisierung eine adjuvante Strahlentherapie abgeschlossen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die innerhalb der vergangenen 5 Jahre eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderlich machen; mit solider Organtransplantation in der Anamnese; mit einer früheren allogenen oder autologen Stammzelltransplantation; unkontrollierter Infektion mit HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C oder einem ECOG-Leistungsstatus (LS) von  $\geq 2$ . Patienten mit CLL waren geeignet, wenn sie innerhalb von 6 Monaten keine systemische Therapie für CLL benötigt hatten.

In der C-POST-Studie wurden 415 Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert Cemiplimab (N = 209) oder Placebo (N = 206) zugewiesen. In Teil 1 wurden 334 Patienten dem Erhalt von 350 mg Cemiplimab (N = 171) oder Placebo (N = 163) intravenös alle 3 Wochen für 12 Wochen, gefolgt von 700 mg Cemiplimab oder Placebo intravenös alle 6 Wochen für weitere 36 Wochen zugeteilt; 81 Patienten wurden dem Erhalt von 350 mg Cemiplimab (N = 38) oder Placebo (N = 43) intravenös alle 3 Wochen für bis zu 48 Wochen zugewiesen. Die Behandlung wurde bis zu einem Krankheitsrezidiv, einer inakze-

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (Studie 1540) – metastasiertes CSCC nach Dosierregime, lokal fortgeschrittenes CSCC**

Wirksamkeitsendpunkte	mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg alle 2 Wochen (Gruppe 1) (n = 59) ICR	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg alle 2 Wochen (Gruppe 2) (n = 78) ICR	mCSCC Cemiplimab: 350 mg alle 3 Wochen (Gruppe 3) (n = 56) ICR
<b>Bestätigte objektive Ansprechraten (ORR)<sup>a</sup></b>			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
95 %-KI für ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Komplettes Ansprechen (CR) <sup>b</sup>	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Partielles Ansprechen (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Stabile Erkrankung (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Fortschreitende Erkrankung (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
<b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>			
Median <sup>c</sup> (Monate) (95 %-KI)	NE (20,7; NA)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Spanne (Monate)	2,8–38,9	1,9–54,6	4,2–46,3
Patienten mit DOR $\geq 6$ Monate, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
<b>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</b>			
Median (Monate) Spanne (min: max)	1,9 (1,7: 21,8)	2,1 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 22,8)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>a,c</sup></b>			
6 Monate (95 %-KI)	66,4 % (52,5; 77,1)	72,4 % (60,1; 81,5)	60,7 % (46,7; 72,1)
12 Monate (95 %-KI)	53,8 % (40,0; 65,8)	60,8 % (47,8; 71,5)	53,4 % (39,5; 65,4)
<b>Gesamtüberleben (OS)<sup>a,c</sup></b>			
12 Monate (95 %-KI)	81,3 % (68,7; 89,2)	91,8 % (82,6; 96,2)	72,5 % (58,6; 82,5)

KI: Konfidenzintervall; ICR: unabhängige zentrale Prüfung; NE: nicht erreicht; NA: nicht auswertbar.

a. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gruppen 1, 2 und 3 betrug 18,5, 15,5 bzw. 17,3 Monate.

b. Beinhaltet nur Patienten mit vollständiger Abheilung vorheriger kutaner Beteiligung; in der Studie 1540 musste ein CR bei Patienten mit laCSCC durch eine Biopsie bestätigt werden.

c. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.

tablen Toxizität oder über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen fortgesetzt.

In Teil 2 der Studie, der offen und optional war, erhielten Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie ein Krankheitsrezidiv erlitten und im Placebo-Arm waren, die Möglichkeit, alle 3 Wochen eine anschließende intravenöse Behandlung mit Cemiplimab in einer Dosis von 350 mg zu erhalten. Patienten, die  $\geq 3$  Monate nach Abschluss der 48-wöchigen geplanten Cemiplimab-Behandlung ein Rezidiv erlitten und im Cemiplimab-Arm waren, hatten die Möglichkeit, alle 3 Wochen intravenöses Cemiplimab in einer Dosis von 350 mg zu erhalten. Die Patienten konnten in Teil 2 bis zu 96 Wochen lang behandelt werden.

Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsrezidiv gemäß Beurteilung durch den Prüfärzt oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Bildgebende Untersuchungen fanden während der 48 Wochen am Ende eines jeden 12-wöchigen Zyklus statt. Während des Nachbeob-

achtungszeitraums wurden während der ersten 2 Jahre der geplanten Nachbeobachtung alle 4 Monate und danach bis zum Rezidiv alle 6 Monate bildgebende Verfahren durchgeführt.

Die Merkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter von 71 Jahren (Bereich: 33 bis 95); 83,9 % männlich; 91,1 % Weiße, 3,1 % Asiaten; 63,6 % hatten einen ECOG-LS von 0 und 36,4 % einen ECOG-LS von 1. Bei 82,7 % befand sich der Tumor im Kopf- und Halsbereich (*head and neck*, HN) und bei 17,3 % der Patienten außerhalb (nicht-HN). Das Hochrisikomerkmal war bei 58,3 % der Patienten nodal und bei 41,7 % der Patienten ausschließlich nicht nodal.

Die Wirksamkeitsergebnisse der C-POST-Studie sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 12

Zum Zeitpunkt der aktualisierten Analyse (Zeitpunkt des Datenschnitts 7. Apr. 2025) wurden bei einer medianen Nachbeobachtung von 31 Monaten in der Cemiplimab-Gruppe und 30 Monaten in der Placebo-

Gruppe in der Cemiplimab-Gruppe 29 (13,9%) DFS-Ereignisse und in der Placebo-Gruppe 68 (33,0%) DFS-Ereignisse berichtet (HR 0,35; 95 %-KI 0,23; 0,55). Die OS-Ergebnisse waren zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Primäranalyse nicht ausgereift.

Siehe Abbildung 1

#### BCC

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab bei Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen unter einer HHI-Therapie eine Krankheitsprogression aufgetreten war, die eine frühere HHI-Therapie nicht vertragen haben oder nach 9-monatiger HHI-Therapie (ohne Behandlungspausen) bestenfalls eine stabile Erkrankung (*stable disease*, SD) hatten, wurden in Studie 1620, einer offenen, multizentrischen, nicht randomisierten Studie, untersucht. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die innerhalb der vergangenen 5 Jahre eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderten, mit solider Organtransplantation in der Anamnese, mit früherer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie oder anderer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, mit HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion oder mit ECOG-Performance-Status (PS)  $\geq 2$ .

Die Patienten erhielten Cemiplimab 350 mg intravenös alle 3 Wochen, und zwar über 5 Zyklen zu je 9 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen zu je 12 Wochen, für eine Gesamtbehandlungsdauer von bis zu 93 Wochen. Die Behandlung wurde bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abschluss der geplanten Behandlung fortgesetzt. Tumorbeurteilungen wurden in den Zyklen 1 bis 5 alle 9 Wochen und in den Zyklen 6 bis 9 alle 12 Wochen durchgeführt. Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte waren bestätigte ORR und DOR gemäß Beurteilung durch ICR. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten ORR und DOR durch IA, PFS, OS und CR durch ICR und Zeit bis zum Ansprechen. Für Patienten mit mBCC ohne äußerlich sichtbare Zielläsionen wurde die ORR anhand der RECIST 1.1-Kriterien bestimmt. Für Patienten mit äußerlich sichtbaren Zielläsionen (laBCC und mBCC) wurde die ORR anhand eines kombinierten Endpunkts bestimmt, der ICR-Beurteilungen von Röntgendifferenzen (RECIST 1.1) und digitale medizinische Fotografie (WHO-Kriterien) umfasste.

Insgesamt wurden 138 Patienten mit fortgeschrittenem BCC in die Wirksamkeitsanalyse von Studie 1620 aufgenommen, und zwar 84 Patienten mit laBCC und 54 Patienten mit mBCC.

In der laBCC-Gruppe betrug das mediane Alter 70,0 Jahre (Spanne: 42 bis 89); 31 (37%) Patienten waren < 65 Jahre alt und 53 (63%) waren 65 Jahre alt oder älter. Insgesamt 56 (67%) waren männlich und 57 (68%) waren Weiblich; der ECOG-PS war 0 (61%) und 1 (39%); 83% der Patienten hatten zuvor mindestens einen krebsbedingten operativen Eingriff und 35% hatten zuvor > 3 krebsbedingte operative Eingriffe (Median: 3,0 Eingriffe, Spanne: 1 bis 43); 50% der Patienten hatten zuvor mindestens eine

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für die C-POST-Studie bei Hochrisiko-CSCC im adjuvanten Setting – Primäranalyse**

Wirksamkeitsendpunkte <sup>a</sup>	Cemiplimab	Placebo
	N = 209	N = 206
<b>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</b>		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)
Krankheitsrezidive, n (%)	18 (8,6 %)	61 (29,6 %)
Todesfälle, n (%) <sup>b</sup>	6 (2,9 %)	4 (1,9 %)
Median (95 %-KI) in Monaten <sup>c</sup>	NR (NE; NE)	49,4 (48,5; NE)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>d</sup>	0,32 (0,20; 0,51)	
p-Wert <sup>e</sup>	< 0,0001	

KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht (Zeitpunkt des Datenschnitts – 4. Okt. 2024)

a. Mediane Dauer der Nachbeobachtung: Cemiplimab: 24,5 Monate; Placebo: 23,8 Monate

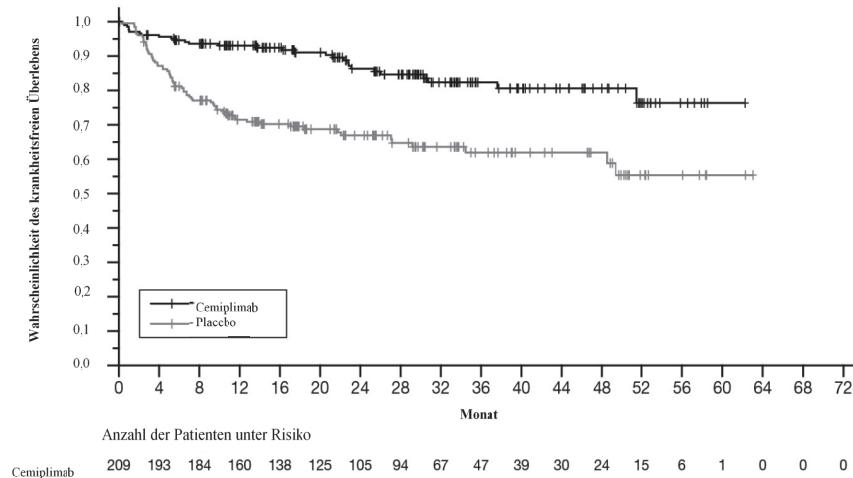
b. Todesfälle, die gemäß Beurteilung durch den Prüfer als DFS-Ereignisse gezählt wurden; umfasst keine Todesfälle bei Patienten, die zuvor ein Rezidiv erlitten hatten

c. Basierend auf Kaplan-Meier-Methode

d. Basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell

e. Basierend auf einem zweiseitigen p-Wert

**Abbildung 1: DFS in der C-POST-Studie bei Hochrisiko-CSCC im adjuvanten Setting – aktualisierten Analyse<sup>a</sup>**



a. Basierend auf einer aktualisierten Analyse (Zeitpunkt des Datenschnitts 7. Apr. 2025)

Strahlentherapie (Radiotherapy, RT) gegen Krebs erhalten (Median: 1,0 RT, Spanne: 1 bis 6).

In der mBCC-Gruppe betrug das mediane Alter 63,5 Jahre (Spanne: 38 bis 90); 27 (50%) Patienten waren < 65 Jahre alt und 27 (50%) waren 65 Jahre alt oder älter. Insgesamt 38 (70%) waren männlich und 47 (87%) waren Weiblich; der ECOG-PS war 0 (67%) und 1 (33%); 85% der Patienten hatten zuvor mindestens einen krebsbedingten operativen Eingriff und 28% hatten zuvor > 3 krebsbedingte operative Eingriffe (Median: 2,0 Eingriffe, Spanne: 1 bis 8); 59% der Patienten hatten zuvor mindestens eine Strahlentherapie (RT) gegen Krebs erhalten (Median: 1,0 RT, Spanne: 1 bis 4).

Alle 138 Patienten waren zuvor mit einem HHI behandelt worden, und 12% (16/138) der Patienten waren zuvor sowohl mit Vismodegib als auch mit Sonidegib (als separate Therapielinien) behandelt worden. Von den 84 laBCC-Patienten brachen 71% (60/84) die HHI-Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression ab, 38% (32/84) der

Patienten brachen die HHI-Therapie aufgrund einer Unverträglichkeit ab und 2% (2/84) brachen ausschließlich aufgrund mangelnder Wirksamkeit ab. Von den 54 mBCC-Patienten brachen 76% (41/54) der Patienten die HHI-Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression ab, 33% (18/54) der Patienten brachen die HHI-Therapie aufgrund einer Unverträglichkeit ab und 6% (3/54) brachen ausschließlich aufgrund mangelnder Wirksamkeit ab. Die Prüfer durften für ein und denselben Patienten mehr als einen Grund für den Abbruch einer früheren HHI-Therapie auswählen.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 gezeigt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 12

#### Wirksamkeit und PD-L1-Status

Die klinische Wirkung wurde unabhängig vom PD-L1-Tumorexpressionsstatus beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse für Studie 1620 zu lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Basalzellkarzinom

Wirksamkeitsendpunkte	laBCC Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen	mBCC Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen
	n = 84	n = 54
	ICR	ICR
<b>Bestes Gesamtansprechen (BOR)<sup>a,b,c</sup></b>		
Objektive Ansprechraten (ORR: CR + PR) (95 %-KI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	12 (22,2 %) (12,0; 35,6)
Rate des kompletten Ansprechens (CR) <sup>d</sup> (95 %-KI)	6 (7,1 %) (2,7; 14,9)	1 (1,9 %) (0,0; 9,9)
Rate des partiellen Ansprechens (PR)	21 (25,0 %)	11 (20,4 %)
Rate fortschreitender Erkrankungen (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
<b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>		
Median <sup>e</sup> (Monate) (95 %-KI)	NE (15,5; NA)	16,7 (9,8; NA)
Spanne (beobachtet) (Monate)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate, % <sup>e</sup> (95 %-KI)	88,5 % (68,4; 96,1)	100,0 % (100, 100)
<b>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</b>		
Median (Monate) (Spanne)	4,3 (2,1 – 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

KI: Konfidenzintervall; +: kennzeichnet, dass das Ansprechen bei der letzten Prüfung noch andauert; ICR: unabhängige zentrale Prüfung; NE: nicht erreicht; NA: nicht auswertbar.

- a. Mediane Dauer der Nachbeobachtung: laBCC: 15,9 Monate, mBCC: 8,4 Monate.
- b. Umfasst 2 laBCC-Patienten, die die Einschlusskriterien ausschließlich auf Basis von „Nach 9-monatiger HHI-Therapie bestenfalls stabile Erkrankung (SD)“ erfüllten. BOR-Ergebnisse durch ICR waren SD für 1 Patienten und NE für 1 Patienten.
- c. Umfasst 3 mBCC-Patienten, die die Einschlusskriterien ausschließlich auf Basis von „Nach 9-monatiger HHI-Therapie bestenfalls stabile Erkrankung (SD)“ erfüllten. BOR-Ergebnisse durch ICR waren PR für 1 Patienten und SD für 2 Patienten.
- d. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC in Studie 1620 war eine Biopsie zur Bestätigung des kompletten Ansprechens erforderlich.
- e. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.

### NSCLC

#### Erstlinienbehandlung des NSCLC mit Cemiplimab als Monotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab im Vergleich mit einer platinhaltigen Doublet-Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für die definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen, oder mit einem metastasierten NSCLC, für das mit dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Test eine PD-L1-Tumorexpression von ≥ 50 % ermittelt wurde, wurden in Studie 1624, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie, untersucht.

Insgesamt wurden 710 Patienten aufgenommen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit genetischen Tumoraberrationen vom Typ EGFR, ALK oder ROS1, mit ECOG-Performance-Status (PS) ≥ 2, mit Erkrankungen, die eine systemische Immunsuppression erforderten, mit unkontrollierten Infektionen mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV, mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese oder Patienten, die bisher noch nie geraucht hatten oder die innerhalb der 2 Jahre vor der Behandlung eine Autoimmunerkrankung hatten, welche eine systemische Therapie erforderte. Die Behandlung von Hirnmetastasen war zulässig, und Patienten konnten aufgenommen werden, wenn sie angemessen behandelt worden

waren und vor der Randomisierung seit mindestens 2 Wochen wieder den neurologischen Baseline-Zustand erreicht hatten. Eine Bestätigung der Stabilität oder des Ansprechens mittels radiologischer Untersuchung war nicht erforderlich.

Die Randomisierung wurde nach Histologie (Nicht-Plattenepithel-Histologie vs. Plattenepithel-Histologie) und geographischer Region (Europa, Asien oder restliche Welt) stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um entweder 108 Wochen lang Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen intravenös oder eine der folgenden platinhaltigen Doublet-Chemotherapieschemata nach Wahl des Prüfarztes über einen Zeitraum von 4 bis 6 Zyklen zu erhalten: Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin; Gemcitabin + Cisplatin oder Carboplatin; oder Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin, gefolgt von optionaler Pemetrexed-Erhaltungstherapie (dieses Schema war für Patienten mit Plattenepithel-NSCLC nicht empfohlen).

Die Behandlung mit Cemiplimab wurde bis zum Eintreten einer in den RECIST 1.1-Kriterien definierten Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu 108 Wochen lang fortgesetzt. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Cemiplimab eine in den RECIST 1.1-Kriterien definierte Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prü-

fungskommission (*independent review committee*, ICR) eintrat, durften die Behandlung mit Cemiplimab in Kombination mit 4 Zyklen einer histologiespezifischen Chemotherapie fortsetzen, bis eine weitere Progression beobachtet wurde. Patienten, bei denen unter Chemotherapie eine in den RECIST 1.1-Kriterien definierte Krankheitsprogression gemäß ICR-Beurteilung eintrat, durften bis zur weiteren Progression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu 108 Wochen lang eine Behandlung mit Cemiplimab erhalten. Von den 203 Patienten, die randomisiert eine Chemotherapie erhielten und eine in den RECIST 1.1-Kriterien definierte Krankheitsprogression gemäß ICR-Beurteilung hatten, wechselten 150 (73,9 %) Patienten zur Behandlung mit Cemiplimab. Eine Beurteilung des Tumorstatus wurde alle 9 Wochen durchgeführt. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Beurteilung durch eine verblindete ICR anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die objektive Ansprechraten (ORR).

Die Merkmale zu Studienbeginn der 710 Patienten waren: medianes Alter 63 Jahre (45 % waren mindestens 65 Jahre alt), 85 % männlich, 86 % Weiße, ECOG-Performance-Status von 0 und 1 bei 27 % bzw. 73 % sowie 12 % mit Hirnmetastasen in der Anamnese. Die Krankheitsmerkmale waren lokal fortgeschritten (16 %), metastasiert (84 %), Plattenepithel-Histologie (44 %) und Nicht-Plattenepithel-Histologie (56 %).

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei Patienten, die randomisiert Cemiplimab erhielten, im Vergleich zu mit Chemotherapie behandelten Patienten.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 6, Abbildung 2 und Abbildung 3 gezeigt.

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 2 auf Seite 14 und Abbildung 3 auf Seite 15

#### Erstlinienbehandlung des NSCLC mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierter Chemotherapie wurde in Studie 16113, einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie bei 466 Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen, oder mit metastasiertem NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression, die zuvor keine systemische Behandlung eines metastasierten NSCLC erhalten hatten, untersucht. Tests auf genetische Tumoraberrationen außer EGFR, ALK oder ROS1 waren für die Aufnahme in die Studie 16113 nicht obligatorisch.

Patienten mit genetischen Tumoraberrationen vom Typ EGFR, ALK oder ROS1, mit einer Erkrankung, die eine systemische Immunsuppression erforderte, mit aktiven Infektionen mit Hepatitis B oder Hepatitis C, mit einer unkontrollierten HIV-Erkrankung mit oder mit bestehender oder früherer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie erforderte, kamen für die Studie

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse der Studie 1624 zu nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom

Wirksamkeitsergebnisse <sup>a</sup>	Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen n = 356	Chemotherapie n = 354
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Todesfälle, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Median in Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	22,1 (17,7; NA)	14,3 (11,7; 19,2)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,68 (0,53; 0,87)	
p-Wert <sup>d</sup>	0,0022	
OS-Rate nach 12 Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>		
Ereignisse, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Median in Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS-Rate nach 12 Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	38 % (32; 44)	7 % (4; 11)
<b>Objektive Ansprechraten (%)<sup>e</sup></b>		
ORR (95 %-KI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Rate des kompletten Ansprechens (CR)	3,1	0,8
Rate des partiellen Ansprechens (PR)	33,4	19,8
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Median (Monate) <sup>b</sup>	21,0	6,0
Spanne (Monate)	(1,9 +; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Patienten mit beobachteter Dauer des Ansprechens $\geq$ 6 Monate, %	69 %	41 %

KI: Konfidenzintervall; NA: nicht auswertbar; +: andauerndes Ansprechen.

a. Mediane Dauer der Nachbeobachtung: Cemiplimab: 13,1 Monate; Chemotherapie: 13,1 Monate

b. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

c. Basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell

d. Basierend auf einem zweiseitigen p-Wert

e. Basierend auf einem exakten Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson

te Chemotherapie alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 4 Zyklen oder 108 Wochen lang Placebo alle 3 Wochen intravenös plus eine platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 4 Zyklen zu erhalten.

Die Behandlung mit Cemiplimab oder Placebo wurde bis zum Eintreten einer in den RECIST 1.1-Kriterien definierten Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu 108 Wochen lang fortgesetzt. Die Behandlung mit Chemotherapie erfolgte über 4 Zyklen hinweg, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, sofern klinisch angezeigt, oder bis zum Eintreten einer in den RECIST 1.1-Kriterien definierten Krankheitsprogression oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Chemotherapie in Studie 16113 bestand aus Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed, mit vorgeschriebener Erhaltungstherapie bei Pemetrexed. Die Beurteilung des Tumorstatus fand im ersten Behandlungsjahr alle 9 Wochen statt und begann in Woche 9, während im zweiten Behandlungsjahr die Beurteilung alle 12 Wochen stattfand und in Woche 55 begann. Der primäre Wirksamkeitsergebnis war das Gesamtüberleben (OS). Wichtige sekundäre Endpunkte gemäß Beurteilung durch eine verblindete IRC anhand der RECIST 1.1-Kriterien waren progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechraten (ORR).

Von den 466 Patienten hatten 327 (70 %) Tumore, die PD-L1 exprimierten (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen). Davon waren 217 Patienten in der Gruppe mit Cemiplimab und Chemotherapie und 110 Patienten in der Gruppe mit Placebo und Chemotherapie. Zu Studienbeginn waren die Charakteristika der 327 Patienten mit Tumoren, die PD-L1 in  $\geq 1$  % der Tumorzellen exprimierten, folgende: medianes Alter 62 Jahre (38 % waren mindestens 65 Jahre alt), 83 % männlich, 87 % Weiße, ECOG-Performance-Status von 0 und 1 bei 16 % bzw. 83 % sowie 6 % mit Hirnmetastasen in der Anamnese. 51 % waren Raucher, 34 % waren ehemalige Raucher und 15 % hatten nie zuvor geraucht (weniger als 100 Zigaretten ein Leben lang). Die Krankheitsmerkmale waren lokal fortgeschritten (14 %), metastasiert (86 %), Plattenepithel-Histologie (45 %) und Nicht-Plattenepithel-Histologie (55 %).

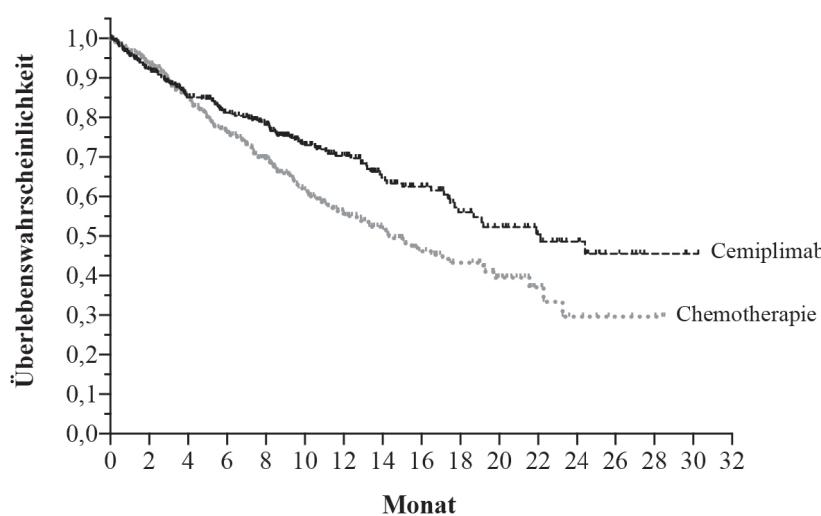
Bei der primären Analyse in der Gesamt- population mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,4 Monaten zeigte die Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei Patienten, die randomisiert Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, im Vergleich zu mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie behandelten Patienten.

Die Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten, deren Tumore PD-L1  $\geq 1$  % exprimierten, sind in Tabelle 7, Abbildung 4 und 5 gezeigt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 15

Zum Zeitpunkt der vordefinierten finalen Analyse zeigten Patienten, deren Tumore PD-L1  $\geq 1$  % exprimierten und die zur Gruppe Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie randomisiert wurden, bei einer medianen

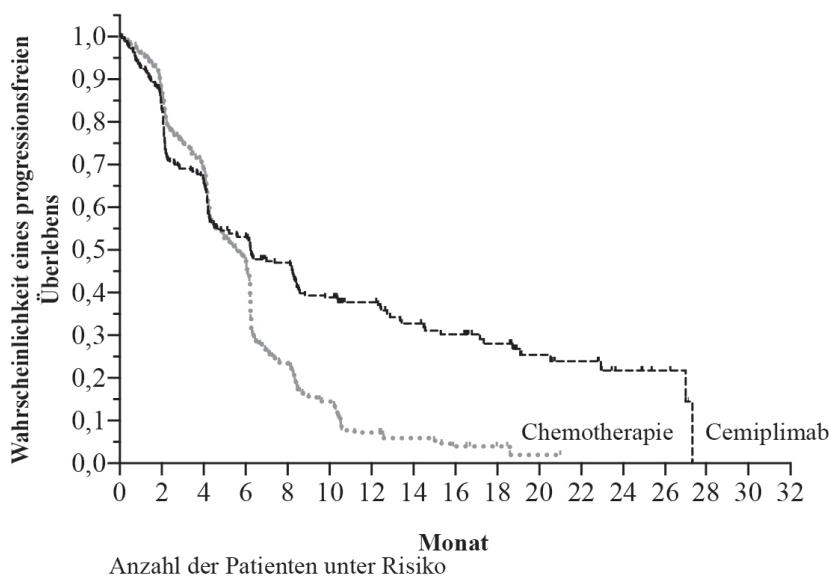
Abbildung 2: OS in Studie 1624 zu NSCLC



nicht infrage. Patienten mit Hirnmetastasen in der Anamnese waren für die Studie geeignet, wenn diese angemessen behandelt worden waren und vor der Randomisierung seit mindestens 2 Wochen wieder den neurologischen Ausgangszustand erreicht hatten. Eine Bestätigung der Stabilität oder des Ansprechens mittels radiologischer Untersuchung war nicht erforderlich.

Die Randomisierung wurde nach Histologie (Nicht-Plattenepithel-Histologie vs. Plattenepithel-Histologie) und PD-L1-Expression (< 1 % versus 1 % bis 49 % versus  $\geq 50$  %) gemäß dem VENTANA-PD-L1 (SP263)-Assay stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert, um entweder 108 Wochen lang Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen intravenös plus eine platinbasierte

Abbildung 3: PFS in Studie 1624 zu NSCLC

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse der Studie 16113 zu nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom (Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ )<sup>a</sup>

Endpunkte <sup>a</sup>	Cemiplimab und Chemotherapie n = 217	Placebo und Chemotherapie n = 110
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Todesfälle, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Median in Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	21,9 (17,3; NA)	12,6 (10,3; 16,4)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,55 (0,39; 0,78)	
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>		
Ergebnisse, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Median in Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,48 (0,36; 0,63)	
<b>Objektive Ansprechraten (ORR) (%)</b>		
ORR (95 %-KI) <sup>d</sup>	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Rate des kompletten Ansprechens (CR)	2,8	0
Rate des partiellen Ansprechens (PR)	45,2	22,7
<b>Ansprechdauer (DOR)</b>		
Median in Monaten <sup>b</sup> (Spanne)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

KI: Konfidenzintervall; NA: nicht auswertbar; +: andauerndes Ansprechen (Zeitpunkt des Datenschnitts – 14. Juni 2021).

a. Mediane Dauer der Nachbeobachtung: Cemiplimab und Chemotherapie: 15,9 Monate; Placebo und Chemotherapie: 16,1 Monate

b. Basierend auf Kaplan-Meier-Methode

c. Basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell

d. Exaktes Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson

Nachbeobachtungsdauer von 27,9 Monaten weiterhin einen klinisch bedeutsamen Vorteil beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben im Vergleich zur Chemotherapie allein.

Siehe Abbildungen 4 und 5 auf Seite 16

#### Zervixkarzinom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab wurden bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, deren Tumorerkrankung während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Gabe von Bevacizumab voranschritt,

in Studie 1676, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie, untersucht. Patienten wurden unabhängig vom PDL1-Tumorexpressionsstatus eingeschlossen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die innerhalb der vergangenen 5 Jahre eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva benötigten, und mit vorheriger Anti-PD1/PDL1-Therapie.

Stratifizierungsfaktoren für die Wirksamkeitsanalyse waren geografische Region (Nordamerika, Asien, restliche Welt) und Histologie (Plattenepithel-Histologie [SCC], Adenokar-

zinom-/adenosquamöse Histologien [AC]). Die Randomisierung wurde ebenfalls dahingehend stratifiziert, ob Patienten zuvor mit Bevacizumab behandelt wurden, und gemäß ihres ECOG-Performance-Status. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um entweder Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen intravenös oder eine bis zu 96wöchige intravenöse Chemotherapie nach Wahl des Prüfärztes in Form von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbine zu erhalten.

Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum geplanten Behandlungsende fortgesetzt. Tumorbeurteilungen wurden in den ersten 24 Wochen alle 6 Wochen, danach alle 12 Wochen durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war OS beim SCC und der Gesamtpopulation. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem PFS, ORR gemäß RECIST 1.1 und DOR durch Beurteilung des Prüfärztes.

Das mediane Alter lag bei 51 Jahren (22 bis 87 Jahre). 63 % waren kaukasischer, 29 % asiatischer und 3,5 % afrikanischer Abstammung. 49 % hatten bereits eine Behandlung mit Bevacizumab erhalten. 47 % hatten einen ECOG-PS von 0 und 53 % einen ECOG-PS von 1. 78 % hatten ein SCC und 22 % ein AC. 94 % hatten eine metastasierte Erkrankung. 57 % waren zum Zeitpunkt der rezidierten oder metastasierten Erkrankung schon einmal behandelt worden und 43 % waren zum Zeitpunkt einer rezidierten oder metastasierten Erkrankung mehr als einmal behandelt worden. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die primäre Analyse in der Gesamtpopulation betrug 18,2 Monate.

Cemiplimab zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung beim OS sowohl beim SCC als auch der Gesamtpopulation im Vergleich zur Chemotherapie.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8, Abbildung 6 und Abbildung 7 gezeigt.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 17

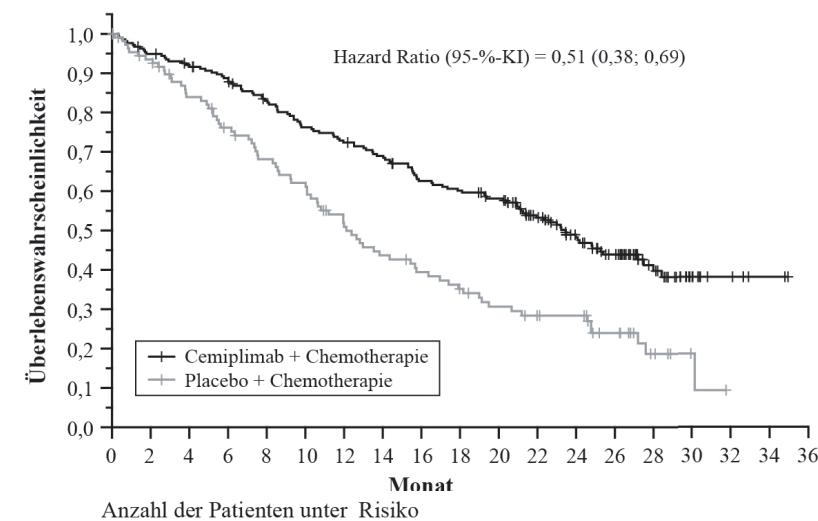
In einer aktualisierten OS-Analyse (Zeitpunkt des Datenschnittes 04. Januar 2022) zeigte Cemiplimab bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,2 Monaten einen anhaltenden Überlebensvorteil im Vergleich zur Chemotherapie (Hazard Ratio [HR]: 0,66, 95 %-KI [0,55; 0,79]) (siehe Abbildung 6).

Siehe Abbildung 6 auf Seite 17 und Abbildung 7 auf Seite 18

#### Subgruppen-Analysen:

In einer Subgruppen-Analyse des Gesamtüberlebens nach Histologie auf der Grundlage der aktualisierten explorativen OS-Analyse lag die HR für die SCC-Gruppe bei 0,69 (95 %-KI: 0,56; 0,85) und die HR für die AC-Gruppe bei 0,55 (95 %-KI: 0,36; 0,81). Es wurde eine exploratorische Subgruppen-Analyse zum Überleben nach dem Tumor-PD-L1-Expressionsstatus der Tumorzellen (TC) unter Verwendung des VENTANA-PD-L1-SP263-Assays (*clinical trial assay*) durchgeführt. Von den 608 eingeschlossenen Patienten lagen von 42 % der Patienten Proben vor, die auf PD-L1 getestet wurden. Von diesen Proben waren 64 % PD-L1  $\geq 1\%$  und 36 % PD-L1  $< 1\%$ . Bei der aktualisierten

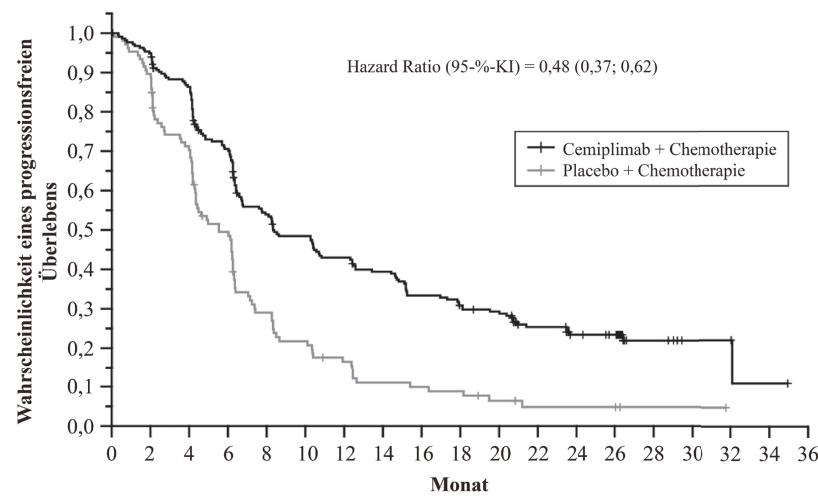
**Abbildung 4: OS in Studie 16113 zu NSCLC (Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ) – (finale Analyse)<sup>a</sup>**



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Cemiplimab + Chemotherapie	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Placebo + Chemotherapie	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

a. Basierend auf einer finalen OS-Analyse (Zeitpunkt des Datenschnitts 14. Juni 2022)

**Abbildung 5: PFS in Studie 16113 zu NSCLC (Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ) – (finale Analyse)<sup>a</sup>**



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Cemiplimab + Chemotherapie	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3	1	0
Placebo + Chemotherapie	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0	0	0

a. Basierend auf einer finalen PFS-Analyse (Zeitpunkt des Datenschnitts 14. Juni 2022)

exploratorischen OS-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,2 Monaten betrug die HR für die PD-L1  $\geq 1\%$ -Gruppe 0,70 (95%-KI: 0,48; 1,01) und die HR für die PD-L1 < 1%-Gruppe 0,85 (95%-KI: 0,53; 1,36).

#### Ältere Patienten

##### Monotherapie

Von den 1281 Patienten, die in klinischen Studien mit Cemiplimab als Monotherapie behandelt wurden, waren 52,2% (669/1281) jünger als 65 Jahre, 25,9% (332/1281) zwischen 65 und 75 Jahren und 21,9% (280/1281) mindestens 75 Jahre alt.

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet. Es bestand eine Tendenz zu häufigeren schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu Patienten unter einem Alter von 65 Jahren, die alle mit Cemiplimab als Monotherapie behandelt wurden.

##### Kombinationstherapie

Von den 312 Patienten, die mit Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, waren 59% (184/312) jünger als 65 Jahre, 35,3% (110/312) zwischen 65 und

75 Jahren und 5,8% (18/312) mindestens 75 Jahre alt.

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten, die mit Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden, beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Cemiplimab wurden bei 57 Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierten oder refraktären soliden und ZNS-Tumoren, neu diagnostiziertem diffusem intrinsischen Ponsgliom (DIPG), neu diagnostiziertem hochgradigem (*high-grade*) Gliom (HGG) oder rezidiviertem HGG in Studie 1690 untersucht. Die Studie, eine offene, multizentrische Studie, bestand aus zwei Phasen, einer Phase I und einer Wirksamkeitsphase, die parallel durchgeführt wurden.

In Phase I wurden die Sicherheit und Pharmakokinetik der Cemiplimab-Monotherapie bei 25 Patienten (0 bis unter 18 Jahre) untersucht: 8 Patienten mit rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren und 17 Patienten mit rezidivierten oder refraktären ZNS-Tumoren. Sechzehn Patienten mit soliden oder ZNS-Tumoren erhielten eine Cemiplimab-Dosis von 3 mg/kg alle 2 Wochen und 9 Patienten mit ZNS-Tumoren erhielten eine Cemiplimab-Dosis von 4,5 mg/kg alle 2 Wochen. In der Wirksamkeitsphase wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab in Kombination mit Radiotherapie bei 32 Patienten (3 bis 25 Jahre) mit ZNS-Tumoren untersucht: 11 Patienten mit neu diagnostiziertem DIPG, 12 Patienten mit neu diagnostiziertem HGG und 9 Patienten mit rezidiviertem HGG. Alle Patienten ab 12 Jahren erhielten eine Cemiplimab-Dosis von 3 mg/kg, und Patienten im Alter von 3 bis unter 12 Jahren erhielten eine Cemiplimab-Dosis von 4,5 mg/kg alle 2 Wochen. Cemiplimab wurde über eine 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht.

Die Wirksamkeit von Cemiplimab in Kombination mit Radiotherapie wurde in den untersuchten Populationen nicht nachgewiesen, da sich keine Verbesserung des OS oder PFS im Vergleich zu historischen Daten zeigte.

Es wurden keine neuen Risiken oder Sicherheitssignale festgestellt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Daten zur Konzentration von 1063 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren, die Cemiplimab intravenös erhielten, wurden in einer populationspharmakokinetischen Analyse kombiniert.

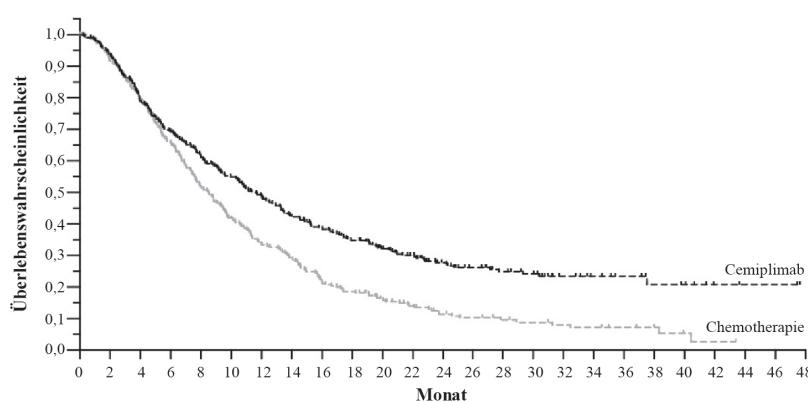
Bei 350 mg Q3W lagen die mittleren Cemiplimab-Konzentrationen im Steady State im Bereich zwischen einer  $C_{\text{Ta}}$  von 59 mg/l und einer Konzentration bei Infusionsende ( $C_{\text{max}}$ ) von 171 mg/l. Der Steady State wird nach circa 4-monatiger Behandlung erreicht.

Die Exposition gegenüber Cemiplimab im Steady State bei Patienten mit soliden Tumoren ist bei 350 mg Q3W und bei 3 mg/kg Q2W ähnlich.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse für Studie 1676 zu Zervixkarzinom

	Plattenepithel-Histologie (SCC) (n = 477)		Gesamtpopulation (n = 608)	
Wirksamkeitsendpunkte	Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen (n = 239)	Chemo-therapie (n = 238)	Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen (n = 304)	Chemo-therapie (n = 304)
<b>Gesamtüberleben (OS)<sup>a</sup></b>				
Todesfälle, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Median in Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-Wert <sup>d</sup>	0,00306		0,00011	
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>a</sup></b>				
Ereignisse, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Median in Monaten (95 %-KI) <sup>b</sup>	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-Wert <sup>d</sup>	0,00026		0,00048	
<b>Objektive Ansprechraten (%)<sup>a</sup></b>				
ORR (95 %-KI) <sup>e</sup>	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
<b>Ansprechdauer (DOR)<sup>a</sup></b>	n = 42	n = 16	n = 50	n = 19
Median (Monate) <sup>b</sup> (95 %-KI)	16,4 (12,4; NA)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NA)	6,9 (5,1; 7,7)

- a. Mediane Dauer der Nachbeobachtung: 18,2 Monate. (Zeitpunkt des Datenschnittes – 04. Januar 2021).
- b. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.
- c. Basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell, nach Histologie und geografischer Region stratifiziert.
- d. Einseitiger p-Wert, basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Chemo-therapie).
- e. Basierend auf einem exakten Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.

Abbildung 6: OS in Studie 1676 zu Zervixkarzinom – Gesamtpopulation (aktualisierte Analyse)<sup>a</sup>

- a. Basierend auf den Ergebnissen einer aktualisierten OS-Analyse, die ein Jahr nach der primären Analyse durchgeführt wurde.

Bei Patienten mit Hochrisiko-CSCC wurden die mittleren simulierten Konzentrationen unter Verwendung eines aktualisierten Populations-PK-Modells und von 1 000 virtuellen Patienten pro Schema generiert. Bei diesen Patienten betrugen die mittleren Cemiplimab-Konzentrationen im Steady-

State unter einer Dosierung von 350 mg Q3W über 12 Wochen, gefolgt von 700 mg Q6W über 36 weitere Wochen, zwischen einer  $C_{\text{Tal}}$  von 52,5 mg/l und einer Konzentration am Ende der Infusion ( $C_{\text{max}}$ ) von 233 mg/l, während unter einer Dosierung von 350 mg Q3W über 48 Wochen die mitt-

leren Cemiplimab-Konzentrationen im Steady-State in einem Bereich von einer  $C_{\text{Tal}}$  von 66,3 mg/l und einer Konzentrationen am Ende der Infusion ( $C_{\text{max}}$ ) von 154 mg/l lagen.

#### Resorption

Cemiplimab wird intravenös verabreicht und ist daher vollständig bioverfügbar.

#### Verteilung

Cemiplimab wird überwiegend im Gefäßsystem verteilt, mit einem Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{\text{ss}}$ ) von 5,9 l. Die mediane  $T_{\text{max}}$  ist am Ende der 30-minütigen Infusion erreicht.

#### Biotransformation

Da es sich bei Cemiplimab um ein Protein handelt, wurden keine besonderen Studien zur Verstoffwechslung durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass Cemiplimab zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut wird.

#### Elimination

Bei Dosen von 1 mg/kg bis 10 mg/kg alle zwei Wochen weist Cemiplimab eine lineare Ausscheidung auf. Nach der ersten Dosis liegt die Clearance von Cemiplimab bei ungefähr 0,25 l/Tag. Die Gesamt-Clearance scheint mit der Zeit um circa 11 % abzunehmen, was zu einer Steady-State-Clearance (CL<sub>ss</sub>) von 0,22 l/Tag führt. Die Abnahme der Clearance wird nicht als klinisch relevant angesehen. Die Halbwertszeit zwischen den Dosisgaben beträgt im Steady State 22 Tage.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosierungsschemata von 1 mg/kg bis 10 mg/kg alle 2 Wochen war die Pharmakokinetik von Cemiplimab linear und dosisproportional, was auf eine Sättigung des systemischen zielvermittelten Signalwegs hindeutet.

#### Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass die folgenden Faktoren keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab haben: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Herkunft, Krebsform, Albuminspiegel, Nierenfunktionsbeeinträchtigung und leichte bis mittelschwere Beeinträchtigung der Leber.

#### Kinder und Jugendliche

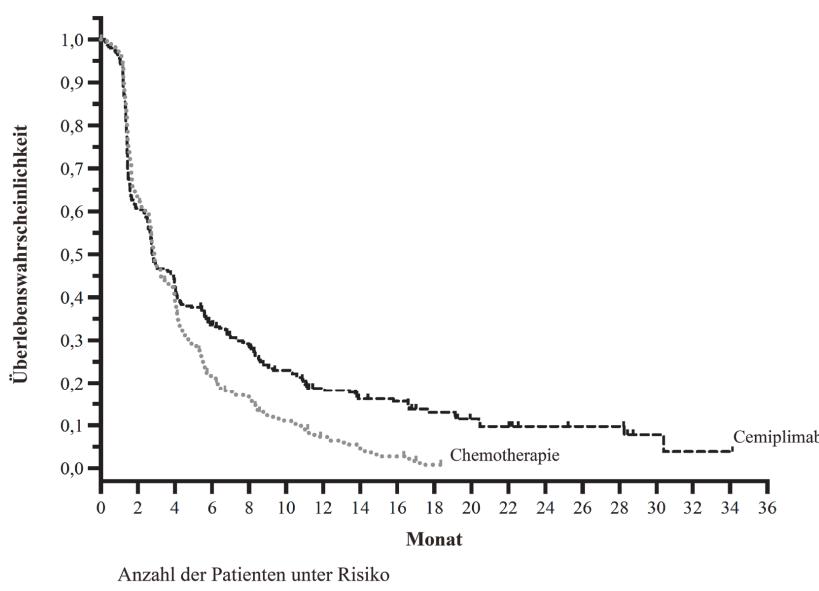
Die Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten wurde auf der Grundlage eines aktualisierten Populations-PK-Modells geschätzt, das PK-Daten von 1227 Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren umfasst, die eine intravenöse Cemiplimab-Monotherapie erhielten, gepoolt mit PK-Daten von 55 Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 1 bis 24 Jahren, die Cemiplimab intravenös in einer Dosierung von 3 mg/kg oder 4,5 mg/kg alle 2 Wochen mit oder ohne Radiotherapie erhielten. Die Exposition bei pädiatrischen Patienten war vergleichbar mit jener bei Erwachsenen, die Cemiplimab intravenös in einer Dosierung von 350 mg alle 3 Wochen erhielten, wobei die Exposition bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis unter 12 Jahren, die 4,5 mg/kg alle 2 Wochen erhielten, etwas höher war. Insgesamt lag die niedrigste vor-

**LIBTAYO 350 mg**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**REGENERON®**

**Abbildung 7: PFS in Studie 1676 zu Zervixkarzinom – Gesamtpopulation (primäre Analyse)**



hergesagte mittlere  $C_{T_{al,ss}}$  und die höchste  $C_{max,ss}$  für alle pädiatrischen Patienten innerhalb des beobachteten Bereichs für erwachsene Patienten, die 350 mg intravenös alle 3 Wochen erhielten.

#### Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leichter (CLcr 60 bis 89 ml/min; n = 396), mittelschwerer (CLcr 30 bis 59 ml/min; n = 166) oder schwerer (CLcr 15 bis 29 ml/min; n = 7) Nierenfunktionsbeeinträchtigung beurteilt. Zwischen Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Exposition gegenüber Cemiplimab offensichtlich. Cemiplimab wurde bei Patienten mit einer CLcr < 21 ml/min nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

#### Beeinträchtigung der Leber

Die Auswirkung einer Beeinträchtigung der Leber auf die Exposition gegenüber Cemiplimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (n = 22) (Gesamtbilirubin mehr als 1,0- bis 1,5-fach oberhalb der oberen Normalwerte [*Upper Limit of Normal*, ULN] und jegliche Aspartataminotransferase [AST]) und bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber (n = 3) (Gesamtbilirubin > 1,5-fachen ULN bis zu 3,0-fach ULN und jeglicher AST) beurteilt; im Vergleich mit Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Exposition gegenüber Cemiplimab festgestellt. Cemiplimab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber untersucht. Für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber liegen nur unzureichende Daten für Dosierungsempfehlungen vor (siehe Abschnitt 4.2).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Untersuchung des kanzerogenen oder genotoxischen Potenzials von Cemiplimab durchgeführt. Tierstudien zur Reproduktion wurden mit Cemiplimab nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.6). Wie in der Literatur beschrieben, spielt der PD-1/PD-L1-Signalweg eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, indem er die Immuntoleranz aufrechterhält. Studien haben gezeigt, dass die PD-1-Rezeptorblockade zu einem frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch führen kann. Sowohl in Mäusen als auch in Affen wurde vermehrt spontaner Abort und/oder Schwangerschaftsresorption festgestellt, wenn die Tiere eine eingeschränkte PD-L1-Expression hatten (durch Knock-out- oder Anti-PD-1/-PD-L1 monoklonale Antikörper). Diese Tierarten haben eine ähnliche Mutter-Fötus-Verbindung wie Menschen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin  
L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat  
Saccharose  
Prolin  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

#### Nach dem Öffnen

Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden (siehe

Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung).

#### Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort verabreicht, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach dem Anbruch und bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde wie folgt nachgewiesen:

- bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion oder
- im Kühlschrank bei 2 °C–8 °C nicht länger als 10 Tage ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen.

Nicht einfrieren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LIBTAYO ist erhältlich in einer durchsichtigen 10-ml-Typ-1-Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem grauen Chlorbutylstopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Siegelkappe mit Flip-off-Deckel.

Jeder Umschlag enthält eine Durchstechflasche.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Zubereitung und Anwendung

- Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.
- Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten.
- Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5%) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung

nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen. Verwenden Sie für Dosen von 700 mg 2 Durchstechflaschen.

- LIBTAYO wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

LIBTAYO ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1376/001

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. Juni 2019  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juli 2022

#### 10. STAND DER INFORMATION

17. November 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

