REGENERON®

LIBTAYO 350 mg
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 (CHO) hergestellt.

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.

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 ≥ 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 ≥ 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 Krebserkrankungen 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).

Dosierung

Empfohlene Dosis

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.

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

Patientenpass

Alle Ärzte, die LIBTAYO verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass infor-

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung[a]	Schweregrad[b]	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen			
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 Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich Kolitis oder Diarrhö verbessern und bei Grad 0 bis 1 verbleiben, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder erneut auftretender Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung[a]	Schweregrad[b]	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen			
Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3 und ≤ 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 und ≤ 3 × ULN	LIBTAYO unterbrechen	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 Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde, oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT > 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Schilddrüsenhormonsubstitution einleiten, wie klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hyperthyroidismus	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Hyperthyroidismus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde, oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	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 Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde, oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, 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)	LIBTAYO unterbrechen	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 Kortikosteroiddosis auf ≤ 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
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib 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 Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien 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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung[a]	Schweregrad[b]	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen			
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 2 mit Kreatininerhöhung	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 mit Kreatininerhöhung	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
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 Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	– Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen) – Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4 – Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4 – Bestätigte hämophagozytische Lymphohistiozytose – Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3 – Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) – Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion[a]			
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.

mieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Aktuell vorliegende 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.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 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 µm bis 5 µm

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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung 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 Kortikosteroiden 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 Immuncheckpoint-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 erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden 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 sind auszuschließen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/ Hyperthyroidismus/Thyroiditis)
Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen 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 erhielten, 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 Kortikosteroiden und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz
Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, 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 Kortikosteroiden und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1
Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, 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 Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden (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 Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Be-

handlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis und Myokarditis 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 Kortikosteroiden, 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 abzuwägen. 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 infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden 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.

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 Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide 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 vernachlässigenden 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 immun-

vermittelte Nebenwirkungen der Haut (1,9 %) (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 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 Nekrolyse (TEN), wurden im Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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.

Diese ausgewählten Nebenwirkungen waren vergleichbar, wenn Cemiplimab als Monotherapie 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 immunvermittelter 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 Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 15 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 5,9 Monate).

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 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Infektion der oberen Atemwege[a]	Sehr häufig	10,9	0,4			
Harnwegsinfektion[b]	Häufig	8,4	2,3			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
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[d]	Nicht bekannt	--	--			
Erkrankungen des Immunsystems						
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Häufig	3,3	< 0,1	Gelegentlich	0,3	0
Thrombozytopenie[c]	Gelegentlich	0,9	0			
Sjögren-Syndrom	Gelegentlich	0,2	0			
Abstoßung eines soliden Organtransplantats[d]	Nicht bekannt	--	--			
Endokrine Erkrankungen						
Hypothyreose[e]	Häufig	6,8	< 0,1	Häufig	7,7	0,3
Hyperthyroidismus	Häufig	3,0	< 0,1	Häufig	5,1	0
Thyroiditis[f]	Gelegentlich	0,6	0	Gelegentlich	0,6	0
Hypophysitis[g]	Gelegentlich	0,5	0,2			
Nebennierenninsuffizienz	Gelegentlich	0,5	0,5			
Diabetes mellitus Typ 1[h]	Selten	< 0,1	< 0,1	Gelegentlich	0,3	0

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

	Cemiplimab-Monotherapie			Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie		
Systemorganklassen Bevorzugter Begriff	Alle Grade %		Grad 3–5 (%)	Alle Grade %		Grad 3–5 (%)
Erkrankungen des Nervensystems						
Kopfschmerzen	Häufig	8,0	0,3			
Periphere Neuropathie[j]	Häufig	1,3	< 0,1	Sehr häufig	21,2	0
Meningitis[j]	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			
Augenerkrankungen						
Keratitis	Selten	< 0,1	0			
Uveitis	Selten	< 0,1	< 0,1			
Herzerkrankungen						
Myokarditis[k]	Gelegentlich	0,5	0,3			
Perikarditis[l]	Gelegentlich	0,3	0,2			
Gefäßerkrankungen						
Hypertonie[m]	Häufig	5,7	2,6			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Appetit vermindert	Sehr häufig	13,0	0,6	Sehr häufig	17,0	1,0
Hyperglykämie				Sehr häufig	17,6	1,9
Hypoalbuminämie				Sehr häufig	10,3	0,6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Husten[n]	Sehr häufig	10,8	0,2			
Dyspnoe[o]	Häufig	9,7	1,2	Sehr häufig	12,8	2,2
Pneumonitis[p]	Häufig	3,3	1,1	Häufig	4,2	0,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit	Sehr häufig	14,7	0,2	Sehr häufig	25,0	0
Diarrhö	Sehr häufig	16,3	0,7	Sehr häufig	10,6	1,3
Obstipation	Sehr häufig	12,3	0,2	Sehr häufig	13,8	0,3
Abdominalschmerz[q]	Sehr häufig	11,5	0,7			
Erbrechen	Häufig	9,9	0,2	Sehr häufig	12,2	0
Kolitis[r]	Häufig	2,0	0,8	Häufig	1,0	0,3
Stomatitis	Häufig	1,8	< 0,1			
Gastritis[s]	Gelegentlich	0,2	0			
Leber- und Gallenerkrankungen						
Hepatitis[t]	Häufig	2,7	1,8			
Psychiatrische Erkrankungen						
Schlaflosigkeit				Sehr häufig	10,9	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Ausschlag[u]	Sehr häufig	21,4	1,6	Sehr häufig	12,5	1,3
Pruritus[v]	Sehr häufig	12,7	0,2	Häufig	3,5	0
Keratosis actinica	Häufig	3,7	0			
Alopezie				Sehr häufig	36,9	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[w]	Sehr häufig	28,3	1,8	Sehr häufig	26,9	1,3
Arthritis[x]	Gelegentlich	0,9	0,2	Häufig	1,0	0
Myositis[y]	Gelegentlich	0,3	< 0,1			
Muskuläre Schwäche	Gelegentlich	0,2	0			
Polymyalgia rheumatica	Gelegentlich	0,2	0			

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

	Cemiplimab-Monotherapie			Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie		
Systemorganklassen Bevorzugter Begriff	Alle Grade %		Grad 3–5 (%)	Alle Grade %		Grad 3–5 (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Nephritis[z]	Häufig	1,2	0,2	Häufig	2,6	0
Nicht-infektiöse Zystitis	Nicht bekannt	--	--			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Ermüdung/Fatigue[aa]	Sehr häufig	29,9	2,6	Sehr häufig	23,4	3,8
Fieber[bb]	Häufig	8,7	0,2			
Ödem[cc]	Häufig	7,9	0,4			
Untersuchungen						
Alaninaminotransferase erhöht	Häufig	4,6	0,5	Sehr häufig	16,3	2,2
Aspartataminotransferase erhöht	Häufig	4,4	0,7	Sehr häufig	14,7	0,3
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	1,9	0,2	Häufig	4,5	0
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	1,6	0	Häufig	8,7	0
Thyreotropin (TSH) im Blut erhöht	Gelegentlich	0,8	0	Häufig	4,2	0
Untersuchungen						
Transaminasen erhöht	Gelegentlich	0,4	< 0,1			
Bilirubin im Blut erhöht	Gelegentlich	0,4	< 0,1	Häufig	1,6	0,3
Thyreotropin (TSH) im Blut erniedrigt	Selten	< 0,1	0	Häufig	1,6	0
Gewicht erniedrigt				Sehr häufig	11,2	1,3
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. Hepatitis beinhaltet autoimmune Hepatitis, immunvermittelte Hepatitis, Hepatitis, Lebertoxizität, Hyperbilirubinämie, hepatozelluläre Schädigung, Leberversagen und Leberfunktion anomal.

u. Ausschlag beinhaltet Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, Dermatitis, Erythem, Ausschlag mit Juckreiz, Urtikaria, erythematösen Hautausschlag, bullöse Dermatitis, akneiforme Dermatitis, makulösen Ausschlag, Psoriasis, papulösen Ausschlag, dyshidrotisches Ekzem, Pemphigoid, autoimmune Dermatitis, allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Medikamentenausschlag, Erythema nodosum, Hautreaktion, Hauttoxizität, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis exfoliativa generalisiert, psoriasiforme Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativen Hautausschlag, immunvermittelte Dermatitis, Lichen planus und Parapsoriasis.

v. Pruritus beinhaltet Pruritus und allergischen Pruritus.

w. 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, muskuloskelettale Steifigkeit und muskuloskelettale Beschwerden.

x. Arthritis beinhaltet Arthritis, Polyarthritis, autoimmune Arthritis und immunvermittelte Arthritis.

y. Myositis beinhaltet Myositis und Dermatomyositis.

z. Nephritis beinhaltet akute Nierenschädigung, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, immunvermittelte Nephritis, Nephritis, Nierenversagen, tubulo-interstitielle Nephritis und toxische Nephropathie.

aa. Ermüdung beinhaltet Ermüdung, Asthenie und Unwohlsein.

bb. Fieber beinhaltet Fieber, Hyperthermie und Hyperpyrexie.

cc. Ödem beinhaltet peripheres Ödem, Gesichtsödem, periphere Schwellung, Schwellung des Gesichts, lokalisiertes Ödem, generalisiertes Ödem und Schwellung.

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 immunvermittelter 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 immunvermittelter Diarrhö oder Kolitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 22 Tagen (Spanne: 2 Tage bis 5,2 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die immunvermittelte 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 immunvermittelter 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 immunvermittelter Hepatitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide 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 Nebennierenninsuffizienz, einschließlich einer Nebennierenninsuffizienz (Grad 3) bei 6 (0,5 %) Patienten. Ein (< 0,1 %) Patient von 1281 Patienten brach die Behandlung mit Cemiplimab aufgrund einer Nebennierenninsuffizienz ab. Bei den 6 Patienten mit Nebennierenninsuffizienz 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 Kortikosteroide. Bis zum Ende der Datenerhebung war die Nebennierenninsuffizienz 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 Kortikosteroide. 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 immunvermittelter 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 Kortikosteroide 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 immunvermittelter 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 immunvermittelter Nephritis erhielten hochdosierte Kortikosteroide 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[a]
Herzerkrankungen: Myokarditis[b] (Grad 5), Perikarditis[c]
Erkrankungen des Immunsystems: Immunthrombozytopenie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (1,2 %), Arthritis[d], muskuläre Schwäche, Myalgie, Myositis[e] (Grad 4), Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Pruritus
Augenerkrankungen: Keratitis, Uveitis[f] (Grad 4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis, immunvermittelte Gastritis

a. einschließlich Neuritis, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie und Polyneuropathie
b. einschließlich Autoimmunmyokarditis, immunvermittelte Myokarditis und Myokarditis
c. einschließlich autoimmune Perikarditis und Perikarditis
d. einschließlich Arthritis, immunvermittelte Arthritis und Polyarthritis
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

Infusionsbedingte Reaktionen 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. Infusionsbedingte Reaktionen 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 das aufgeführte nationale Meldesystem 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

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 humaner 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

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 fortgeschrittenem 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 (i. v.), 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 fortgeschrittener Erkrankung ein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung, konnte eine kurative Operation erwogen werden. Die Beurteilung des Tumoransprechens 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 Ansprechrate (*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 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 auf Seite 11

Wirksamkeit und PD-L1-Status

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

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
Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR)[a]			
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)[b]	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 %
Dauer des Ansprechens(DOR)			
Median[c] (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 ≥ 6 Monate, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)			
Median (Monate) Spanne (min:max)	1,9 (1,7:21,8)	2,1 (1,8:8,8)	2,1 (2,0:22,8)
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a,c]			
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)
Gesamtüberleben (OS)[a,c]			
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.

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) ≥ 2.

Die Patienten erhielten Cemiplimab 350 mg intravenös (i. v.) 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 Röntgendaten (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 Weiße; 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 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 Weiße; 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 auf-

grund 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 4 gezeigt.

Siehe Tabelle 4

Wirksamkeit und PD-L1-Status

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

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 genomischen 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 (HBV), Hepatitis C (HCV) oder dem humanen Immundefizienz-Virus (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 (i. v.) 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).

Tabelle 4: 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**
Bestes Gesamtansprechen (BOR)[a,b,c]		
Objektive Ansprechrate (ORR: CR + PR) (95-%-KI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	12 (22,2 %) (12,0; 35,6)
Rate des kompletten Ansprechens (CR)[d] (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 %)
Dauer des Ansprechens (DOR)	n = 27 Responder	n = 12 Responder
Median[e] (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, %[e] (95-%-KI)	88,5 % (68,4; 96,1)	100,0 % (100, 100)
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	n = 27 Responder	n = 12 Responder
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.

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 Prüfungskommission (*independent review committee*, IRC) 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 IRC-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 IRC-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 IRC anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate (*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 5, Abbildung 1 und Abbildung 2 gezeigt.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 1 auf Seite 13 und Abbildung 2 auf Seite 14

Erstlinienbehandlung des NSCLC mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

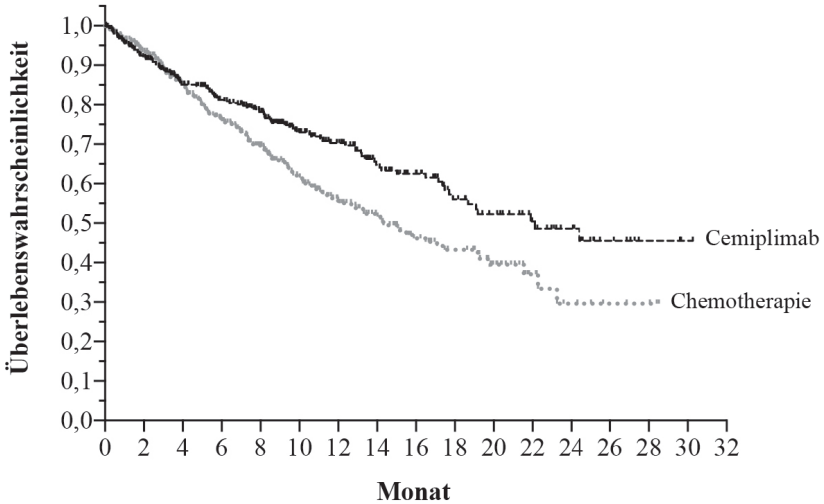
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasier-

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie 1624 zu nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Wirksamkeitsendpunkte[a]	Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen n = 356	Chemotherapie n = 354
Gesamtüberleben (OS)		
Todesfälle, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	22,1 (17,7; NA)	14,3 (11,7; 19,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)[c]	0,68 (0,53; 0,87)	
p-Wert[d]	0,0022	
OS-Rate nach 12 Monaten (95-%-KI)[b]	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Ereignisse, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Hazard Ratio (95-%-KI)[c]	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS-Rate nach 12 Monaten (95-%-KI)[b]	38 % (32; 44)	7 % (4; 11)
Objektive Ansprechrate (%)[e]		
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
Dauer des Ansprechens	n = 130 Responder	n = 73 Responder
Median (Monate)[b]	21,0	6,0
Spanne (Monate)	(1,9 +; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Patienten mit beobachteter Dauer des Ansprechens ≥ 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

Abbildung 1: OS in Studie 1624 zu NSCLC



Anzahl der Patienten unter Risiko

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

ten 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 genomische Tumoraberrationen außer EGFR, ALK oder ROS1 waren für die Aufnahme in die Studie 16113 nicht obligatorisch.

Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom Typ EGFR, ALK oder ROS1, mit einer Erkrankung, die eine systemische Immunsuppression erforderte, mit aktiven Infektionen mit Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV), mit einer unkontrollierten Erkrankung mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder mit bestehender oder früherer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie erforderte, kamen für die Studie 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 ≥ 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 (i. v.) plus eine platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 4 Zyklen oder 108 Wochen lang Placebo alle 3 Wochen intravenös (i. v.) 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 Wirksamkeitsendpunkt 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 Ansprechrate (ORR).

Von den 466 Patienten hatten 327 (70 %) Tumore, die PD-L1 exprimierten (in ≥ 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 ≥ 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 Gesamtpopulation 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 ≥ 1 % exprimierten, sind in Tabelle 6, Abbildung 3 und 4 gezeigt.

Siehe Tabelle 6

Zum Zeitpunkt der vordefinierten finalen Analyse zeigten Patienten, deren Tumore PD-L1 ≥ 1 % exprimierten und die zur Gruppe Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie randomisiert wurden, bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,9 Monaten weiterhin einen klinisch bedeutsamen Vorteil beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben im Vergleich zur Chemotherapie allein.

Siehe Abbildungen 3 und 4 auf Seite 15

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 PD-L1-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-PD-1/PD-L1-Therapie.

Stratifikationsfaktoren für die Wirksamkeitsanalyse waren geografische Region (Nordamerika, Asien, restliche Welt) und Histologie (Plattenepithel-Histologie [SCC], Adenokarzinom-/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 96-wöchige intravenöse Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes in Form von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin 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 Prüfarztes.

Abbildung 2: PFS in Studie 1624 zu NSCLC

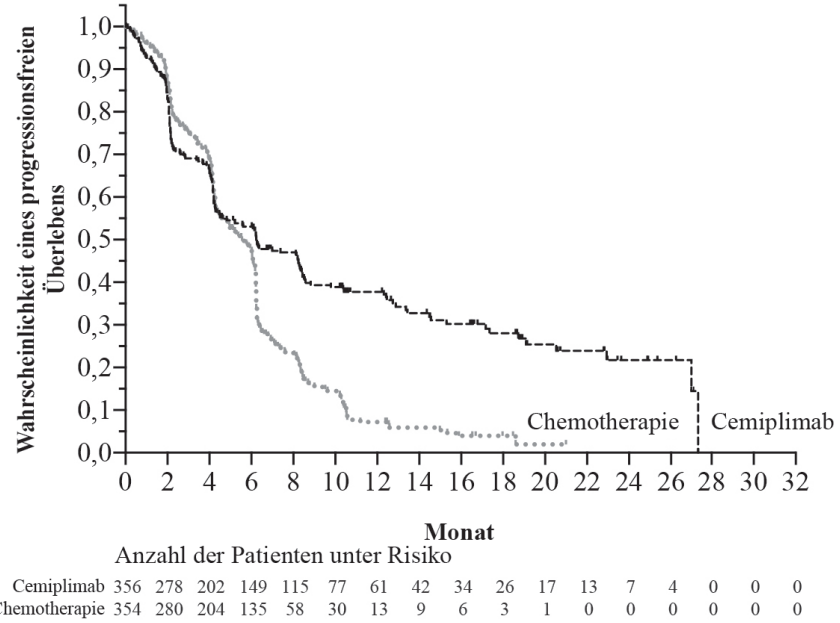


Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse der Studie 16113 zu nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 %)[a]

Endpunkte[a]	Cemiplimab und Chemotherapie n = 217	Placebo und Chemotherapie n = 110
Gesamtüberleben (OS)		
Todesfälle, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	21,9 (17,3; NA)	12,6 (10,3; 16,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)[c]	0,55 (0,39; 0,78)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Ereignisse, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)[c]	0,48 (0,36; 0,63)	
Objektive Ansprechrate (ORR) (%)		
ORR (95-%-KI)[d]	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
Ansprechdauer (DOR)		
Median in Monaten[b] (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

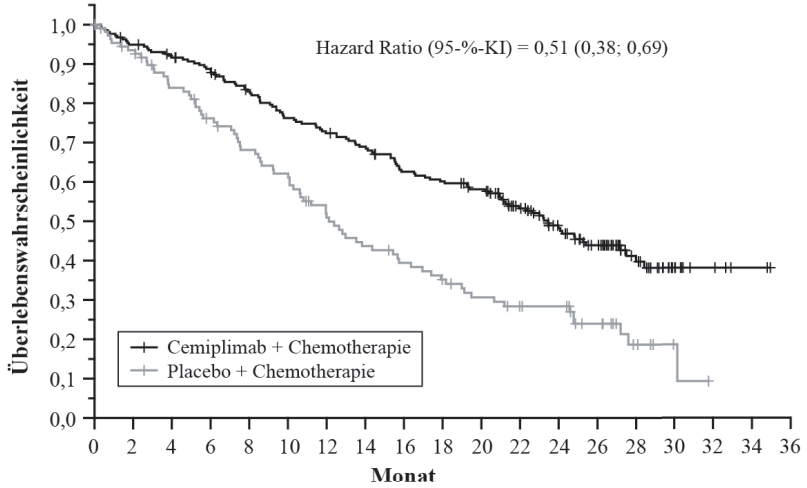
Das mediane Alter lag bei 51 Jahren (22 bis 87 Jahre). 63 % waren kaukasischer, 29 % asiatischer und 3,5 % afrikanischer Abstammung. 49 % hatten bereits eine Behandlung mit Bevacizumab erhalten. 47 % hatten einen ECOG-PS von 0 und 53 % einen ECOG-PS von 1. 78 % hatten ein SCC und 22 % ein AC. 94 % hatten eine metastasierte Erkrankung. 57 % waren zum Zeitpunkt der rezidivierten oder metastasierten Erkrankung schon einmal behandelt worden und 43 % waren zum Zeitpunkt einer rezidivierten 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 7, Abbildung 5 und Abbildung 6 gezeigt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 16

Abbildung 3: OS in Studie 16113 zu NSCLC (Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 %) – (finale Analyse)[a]

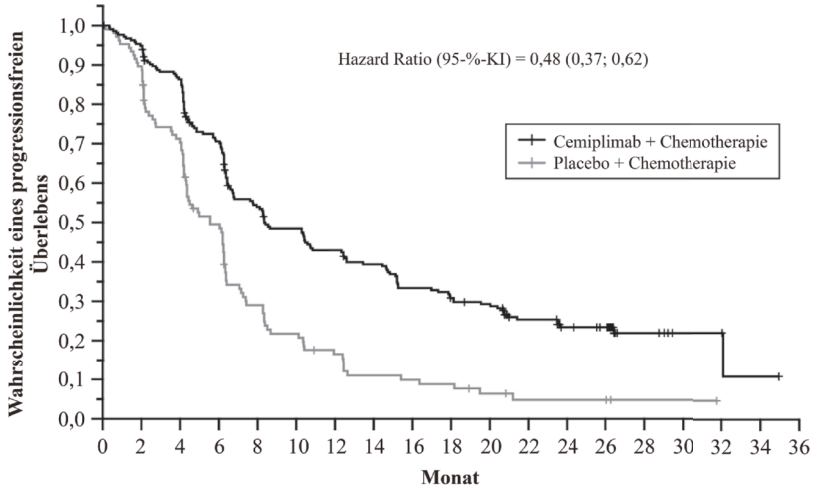


Anzahl der Patienten unter Risiko

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 4: PFS in Studie 16113 zu NSCLC (Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 %) – (finale Analyse)[a]



Anzahl der Patienten unter Risiko

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)

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 5).

Siehe Abbildung 5 auf Seite 16 und Abbildung 6 auf Seite 17

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 ≥ 1 % und 36 % PD-L1 < 1 %. Bei der aktualisierten exploratorischen OS-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,2 Monaten betrug die HR für die PD-L1 ≥ 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 intrinsischem 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.

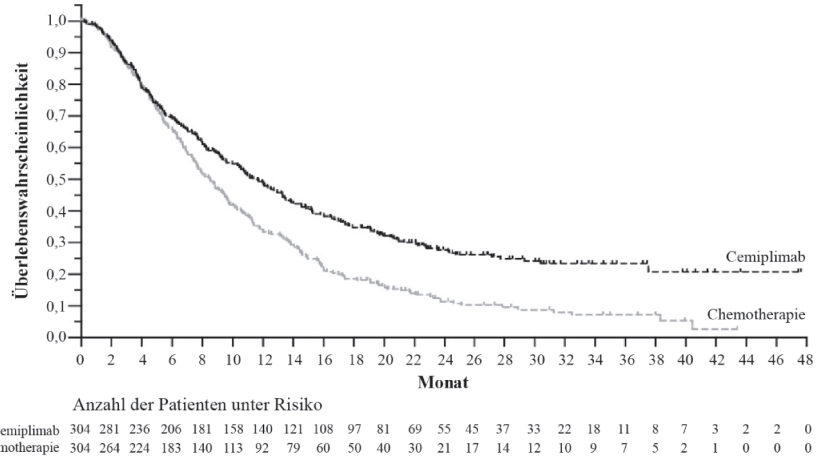
In Phase I wurden die Sicherheit und Pharmakokinetik der Cemiplimab-Monotherapie bei 25 Patienten (0 bis unter 18 Jahre) untersucht: 8 Patienten mit rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren und 17 Patienten mit rezidivierten oder refraktären ZNS-Tumoren. Sechzehn Patienten mit soliden oder ZNS-Tumoren 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.

Tabelle 7: 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)**
Gesamtüberleben (OS)[a]				
Todesfälle, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Hazard Ratio (95-%-KI)[c]	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-Wert[d]	0,00306		0,00011	
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]				
Ereignisse, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)[c]	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-Wert[d]	0,00026		0,00048	
Objektive Ansprechrate (%)[a]				
ORR (95-%-KI)[e]	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Ansprechdauer (DOR)[a]	n = 42	n = 16	n = 50	n = 19
Median (Monate)[b] (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. Chemotherapie).
e. Basierend auf einem exakten Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.

Abbildung 5: OS in Studie 1676 zu Zervixkarzinom – Gesamtpopulation (aktualisierte Analyse)[a]



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

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_{Tal} von 59 mg/l und einer Konzentration bei Infusionsende (C_{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.

Resorption

Cemiplimab wird intravenös verabreicht und ist daher vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Cemiplimab wird überwiegend im Gefäßsystem verteilt, mit einem Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) von 5,9 l. Die mediane T_{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 (CLss) 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.

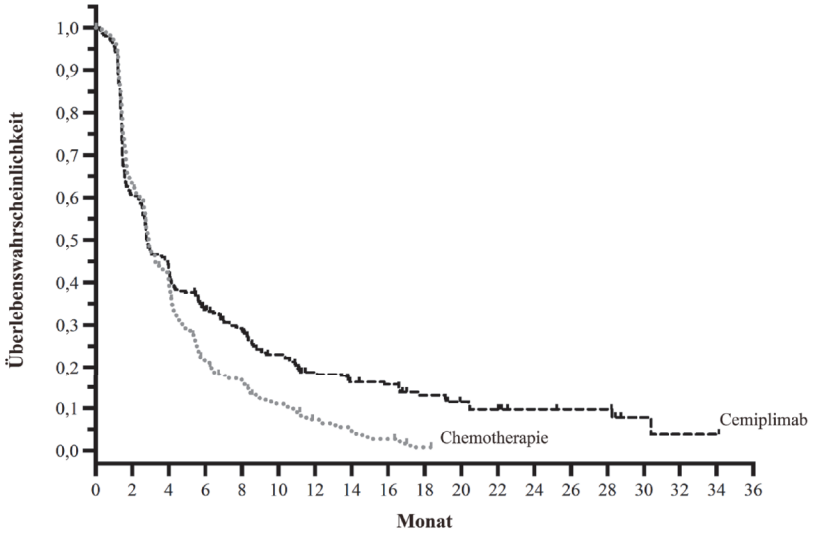
Besondere Patientengruppen

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, Nierenfunktionsstörung und leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung.

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

Abbildung 6: PFS in Studie 1676 zu Zervixkarzinom – Gesamtpopulation (primäre Analyse)



Anzahl der Patienten unter Risiko

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

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 vorhergesagte mittlere $C_{Tal,ss}$ 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.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung 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) Nierenfunktionsstörung beurteilt. Zwischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung 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).

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (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 Leberfunktionsstörung (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 Leberfunktionsstörung untersucht. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 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

Histidin
Histidinhydrochlorid-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 Umkarton 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 enthält.
- 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.
- 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. Juli 2025

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt