

LIBTAYO

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIBTAYO 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat bevat 50 mg cemiplimab.

Elke injectieflacon bevat 350 mg cemiplimab in 7 ml.

Cemiplimab wordt gemaakt door middel van recombinant-DNA-technologie in een celsuspensiekuweek van ovariumcellen van Chinese hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,0 en osmolaliteit tussen 300 en 360 mmol/kg. De oplossing kan een minieme hoeveelheid doorschijnende tot witte deeltjes bevatten in een injectieflacon voor eenmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cutaan plaveiselcelcarcinoom

LIBTAYO als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom (cutaan squameuze celcarcinoom, mCSCC of laCSCC) die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie.

Basaalcelcarcinoom

LIBTAYO als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom (laBCC of mBCC) die ziekteprogressie vertonen of intolerant zijn voor een *hedgehog*-signaalrouteremmer (HHI).

Niet-kleincellige longkanker

LIBTAYO als monotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-kleincellig longkanker (NSCLC) met PD-L1-expressie (in $\geq 50\%$ tumorcellen), zonder EGFR-, ALK- of ROS1-aberraties, met:

- lokaal gevorderde NSCLC die geen kandidaat zijn voor definitieve chemoradiotherapie, of
- gemetastaseerd NSCLC.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van ervaren specialisten op het gebied van kankerbehandeling.

PD-L1-onderzoek voor patiënten met NSCLC

Voor behandeling met cemiplimab als monotherapie moeten patiënten worden geselecteerd op basis van PD-L1-expressie op de tumor met behulp van een gevalideerde test (zie rubriek 5.1).

Dosering

Aanbevolen dosis

De aanbevolen dosis is 350 mg cemiplimab elke 3 weken (Q3W) toegediend als intraveneus infuus gedurende 30 minuten.

De behandeling kan worden voortgezet tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Dosisaanpassingen

Er worden geen dosisverlagingen aanbevolen. Uitstellen van de dosis of stopzetting kan nodig zijn op basis van individuele veiligheid en tolerantie. Aanbevolen aanpassingen voor de beheersing van bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1.

Gedetailleerde richtlijnen voor de behandeling van immuungemedieerde bijwerkingen staan beschreven in tabel 1 (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen voor behandeling			
Bijwerking ^a	Ernst ^b	Dosiswijziging	Aanvullende interventie
Immuungemedieerde bijwerkingen			
Pneumonitis	Graad 2	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als pneumonitis verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroïden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 2 tot 4 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
	Graad 2 of 3	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis

Colitis		LIBTAYO opnieuw opstarten als colitis of diarree verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Hepatitis	Graad 2 met ASAT of ALAT > 3 en $\leq 5 \times$ ULN of totaalbilirubine $> 1,5$ en $\leq 3 \times$ ULN	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als hepatitis verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent, of terugkeert naar baseline ALAT of ASAT wanneer het afbouwen van corticosteroiden afgerond is	
	Graad ≥ 3 met ASAT of ALAT $> 5 \times$ ULN of totaalbilirubine $> 3 \times$ ULN	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Hypothyroïdie	Graad 3 of 4	LIBTAYO onderbreken	Schildklier-hormoonsubstitutie opstarten waar klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer hypothyroïdie terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Hyperthyroïdie	Graad 3 of 4	LIBTAYO onderbreken	Symptomatische behandeling opstarten
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer hyperthyroïdie terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Thyroiditis	Graad 3 tot 4	LIBTAYO onderbreken	Symptomatische behandeling opstarten
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer thyroiditis terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Hypofysitis	Graad 2 tot 4	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis en hormoonsubstitutie waar klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten als hypofysitis verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent, of verder klinisch stabiel is	
Bijnierinsufficiëntie	Graad 2 tot 4	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis en hormoonvervanging zoals klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten als bijnierinsufficiëntie verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent of verder klinisch stabiel is	
Diabetes mellitus type 1	Graad 3 of 4 (hyperglykemie)	LIBTAYO onderbreken	Behandeling met bloedglucose verlagende middelen waar klinisch geïndiceerd
		LIBTAYO opnieuw opstarten wanneer diabetes mellitus terugkeert naar graad 0 tot 1 of verder klinisch stabiel is	
Huidreacties	Graad 2 die langer duurt dan 1 week, graad 3 of vermoedelijk Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of Toxische Epidermale Necrolyse (TEN)	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als huidreactie verbetert en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 4 of bevestigd SJS of TEN	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis

Immuungemedieerde huidreactie of andere immuungemedieerde bijwerkingen bij patiënten die eerder behandeld zijn met idelalisib	Graad 2	LIBTAYO onderbreken	Onmiddellijk behandeling opstarten, waaronder opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als huidreactie of andere immuungemedieerde bijwerking verbeterd en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 3 of 4 (behalve endocrinopathieën) of terugkerende graad 2	Definitief stopzetten	Onmiddellijk behandeling opstarten, waaronder opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Nefritis met renale disfunctie	Graad 2 creatinine verhoogd	LIBTAYO onderbreken	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als nefritis verbeterd en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	Graad 3 of 4 creatinine verhoogd	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouw
Andere immuungemedieerde bijwerkingen (waaronder – maar niet uitsluitend – paraneoplastische encefalomyelitis, meningitis, myositis, afstoting van getransplanteerde organen, graft-versus-hostziekte, Guillain-Barré-syndroom, ontsteking in centraal zenuwstelsel, chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie, encefalitis, myasthenia gravis, perifere neuropathie, myocarditis, pericarditis, immuuntrombocytopenische purpura, vasculitis, artralgie, artritis, spierzwakte, myalgie, polymyalgia rheumatica, Sjögren-syndroom, keratitis, immuungemedieerde gastritis en stomatitis)	Graad 2 of 3 gebaseerd op het type reactie	LIBTAYO onderbreken	Symptomatische behandeling opstarten, inclusief opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent waar klinisch geïndiceerd gevolgd door het afbouwen van deze dosis
		LIBTAYO opnieuw opstarten als andere immuungemedieerde bijwerking verbeterd en op graad 0 tot 1 blijft na het afbouwen van corticosteroiden tot ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent	
	<ul style="list-style-type: none"> - Graad 3 gebaseerd op het type reactie of graad 4 (behalve endocrinopathieën) • Graad 3 of 4 neurologische toxiciteit • Graad 3 of 4 myocarditis of pericarditis • Terugkerende immuungemedieerde graad 3-bijwerking • Aanhoudende immuungemedieerde bijwerkingen van graad 2 of 3 die 12 weken of langer duren (behalve endocrinopathieën) • Niet in staat om de dosis corticosteroiden binnen 12 weken te verlagen naar 10 mg of minder prednison of equivalent per dag 	Definitief stopzetten	Opstartdosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent waar klinisch geïndiceerd gevolgd door het afbouwen van deze dosis
Infusiegerelateerde reacties^a			
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Infusie onderbreken of infusiesnelheid vertragen	Symptomatische behandeling opstarten
	Graad 3 of 4	Definitief stopzetten	

ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; ULN: bovengrens van normaal.

a Zie ook rubriek 4.4 en 4.8

b Toxiciteit te graderen volgens de huidige versie van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Patiëntenwaarschuingskaart

Alle voorschrijvers van LIBTAYO moeten bekend zijn met het educatiemateriaal en de patiënten informeren over de Patiëntenwaarschuingskaart waarop staat wat ze moeten doen als ze een symptoom van immuungemedieerde bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties ervaren. De arts zal elke patiënt een Patiëntenwaarschuingskaart geven.

Speciale populaties

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van LIBTAYO bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten. Blootstelling aan cemiplimab is vergelijkbaar bij alle leeftijdsgroepen (zie rubriek 5.1 en 5.2). Gegevens zijn beperkt voor patiënten ≥ 75 jaar die met cemiplimab monotherapie werden behandeld.

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing voor LIBTAYO aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornis. Er zijn beperkte gegevens voor LIBTAYO bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, CLcr 15 tot 29 ml/min (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis. LIBTAYO is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis voor aanbevelingen inzake dosering (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

LIBTAYO is voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn met een steriele, pyrogeenvrije, inline- of add-onfilter met geringe eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micron tot 5 micron).

Er mogen geen andere geneesmiddelen tegelijkertijd toegediend worden via dezelfde infuuslijn.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuungemedieerde bijwerkingen

Er zijn ernstige en fatale immuungemedieerde bijwerkingen waargenomen met cemiplimab (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8). Deze immuungemedieerde bijwerkingen kunnen elk orgaansysteem treffen. Immuungemedieerde bijwerkingen kunnen op ieder moment tijdens de behandeling met cemiplimab optreden; echter immuungemedieerde bijwerkingen kunnen ook optreden na stopzetting van cemiplimab.

Bij patiënten die worden behandeld met cemiplimab of andere PD-1-/PD-L1-remmers kunnen gelijktijdig immuungemedieerde bijwerkingen optreden die meer dan één lichaamssysteem treffen, zoals myositis en myocarditis of myasthenia gravis.

Volg patiënten op tekenen en symptomen van immuungemedieerde bijwerkingen. Immuungemedieerde bijwerkingen moeten behandeld worden met aanpassingen in de behandeling met cemiplimab, hormoonsubstitutie therapie (indien klinisch geïndiceerd) en corticosteroïden. Bij vermoedelijke immuungemedieerde bijwerkingen moeten patiënten onderzocht worden om een immuungemedieerde bijwerking te bevestigen en andere oorzaken, waaronder infectie, uit te sluiten. Naargelang de ernst van de bijwerking moet cemiplimab onderbroken of permanent gestopt worden (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde pneumonitis

Immuungemedieerde pneumonitis, gedefinieerd als aangewezen voor gebruik van corticosteroïden en zonder duidelijke andere etiologie, waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van pneumonitis en andere oorzaken dan immuungemedieerde pneumonitis moeten worden uitgesloten. Patiënten met vermoedelijke pneumonitis moeten onderzocht worden met röntgenonderzoek, indien geïndiceerd op basis van klinische evaluatie, en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde colitis

Immuungemedieerde diarree of colitis, gedefinieerd als aangewezen voor gebruik van corticosteroïden en zonder duidelijke andere etiologie, is

waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van diarree of colitis en behandeld met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling, antidiarreaica en corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde hepatitis

Immuungemedieerde hepatitis, gedefinieerd als aangewezen voor gebruik van corticosteroiden en zonder duidelijke andere etiologie, waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor afwijkende leverwaarden voorafgaand aan en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling, waar geïndiceerd op basis van klinische evaluatie, en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Er zijn immuungemedieerde endocrinopathieën, gedefinieerd als tijdens de behandeling optredende endocrinopathieën zonder duidelijke andere etiologie, waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8).

Schildklierandoeningen (hypothyroïdie/hyperthyroïdie/thyroiditis)

Er zijn immuungemedieerde schildklierandoeningen waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen. Thyroiditis kan zich voordoen met of zonder een verandering in de schildklierfunctietests. Hypothyroïdie kan volgen op hyperthyroïdie. Schildklierandoeningen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Patiënten moeten gevolgd worden voor veranderingen in schildklierfunctie bij het begin van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling, waar geïndiceerd op basis van klinische evaluatie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten behandeld worden met hormoonsubstitutie therapie (indien geïndiceerd) en met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling. Hyperthyroïdie moet behandeld worden volgens de medische standaardzorg (zie rubriek 4.2).

Hypofysitis

Er is immuungemedieerde hypofysitis waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van hypofysitis en behandeld met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling, met corticosteroiden en met hormoonsubstitutie therapie indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Bijnierinsufficiëntie is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie tijdens en na de behandeling, en behandeld met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling, met corticosteroiden en met hormoonsubstitutie therapie indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor hyperglykemie en voor tekenen en symptomen van diabetes waar geïndiceerd op basis van klinische evaluatie, en behandeld met orale anti-hyperglykemiemiddelen of insuline en aanpassingen in de cemiplimabbehandeling (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde huidreacties

Er zijn in verband met cemiplimabbehandeling immuungemedieerde bijwerkingen gemeld die de huid betreffen, gedefinieerd als aangewezen voor gebruik van corticosteroiden en zonder duidelijke andere etiologie, waaronder ernstige cutane bijwerkingen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR's), zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (sommige gevallen met fatale afloop) en andere huidreacties zoals huiduitslag, erythema multiforme, pemfigoïd (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen van vermoedelijke ernstige huidreacties en andere oorzaken moeten uitgesloten worden. Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroiden (zie rubriek 4.2). In geval van tekenen of symptomen van SJS of TEN, verwijst de patiënt door voor gespecialiseerde zorg voor beoordeling en behandeling en behandel de patiënt met dosis aanpassingen (zie rubriek 4.2).

Gevalen van SJS, fatale TEN en stomatitis zijn opgetreden na 1 dosis cemiplimab bij patiënten met eerdere blootstelling aan idelalisib, die deelnamen aan een klinische studie ter evaluatie van cemiplimab bij non-Hodgkin-lymfoom (NHL), en die recent blootgesteld waren aan sulfabevattende antibiotica (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroiden zoals hierboven beschreven (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde nefritis

Immuungemedieerde nefritis, gedefinieerd als aangewezen voor gebruik van corticosteroiden en zonder duidelijke andere etiologie, inclusief een fataal geval, is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Volg patiënten voor veranderingen in nierfunctie. Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Andere immuungemedieerde bijwerkingen

Andere fatale of levensbedreigende immuungemedieerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die cemiplimab ontvingen, waaronder paraneoplastische encefalomyelitis, meningitis, myositis en myocarditis (zie rubriek 4.8 voor andere immuungemedieerde bijwerkingen).

Niet-infectieuze cystitis is gemeld bij andere PD-1-/PD-L1-remmers.

Evalueer vermoedelijke immuungemedieerde bijwerkingen om andere oorzaken uit te sluiten. Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van immuungemedieerde bijwerkingen en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroiden zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

Er is in de postmarketingsetting bij patiënten die met PD-1-remmers zijn behandeld afstoting van een getransplanteerd solide orgaan gemeld. Behandeling met cemiplimab kan bij patiënten bij wie een solide orgaan is getransplanteerd het risico op afstoting van dit orgaan verhogen. Bij deze patiënten dient het voordeel van behandeling met cemiplimab tegen het risico op mogelijke afstoting van het orgaan te worden afgewogen. In de postmarketingsetting zijn gevallen van graft-versus-hostziekte gemeld bij patiënten die werden behandeld met andere PD-1-/PD-L1-remmers in verband met allogene hematopoëtische stamceltransplantatie.

Infusiegerelateerde reacties

Cemiplimab kan ernstige of levensbedreigende infusiegerelateerde reacties veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties en behandeld worden met aanpassingen in de cemiplimabbehandeling en met corticosteroiden. Cemiplimab moet onderbroken worden of de infusiesnelheid verlaagd voor lichte of matige infusiegerelateerde reacties. Het infuus moet stopgezet worden en cemiplimab moet permanent gestopt worden voor ernstige (graad 3) of levensbedreigende (graad 4) infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.2).

Patiënten geëxcludeerd uit klinische studies

Patiënten die actieve infecties hadden of immuungecompromitteerd waren, met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte, een ECOG PS ≥ 2 of een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte werden niet opgenomen. Raadpleeg rubriek 5.1 voor een volledige lijst van uit klinische studies

geëxcludeerde patiënten.

Aangezien er geen gegevens zijn, moet cemiplimab met voorzichtigheid gebruikt worden in deze populaties, na zorgvuldige evaluatie van de baten-risicoverhouding voor de patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar farmacokinetische (FK) interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd met cemiplimab. Het gebruik van systemische corticosteroiden of immunosuppressiva voorafgaand aan de opstart van cemiplimab, behalve fysiologische doses van systemische corticosteroiden (≤ 10 mg/per dag prednison of equivalent), moet vermeden worden omwille van hun mogelijke verstoring van de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van cemiplimab. Desalniettemin kunnen systemische corticosteroiden of andere immunosuppressiva wel gebruikt worden na opstart van cemiplimab om immuungemedieerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met cemiplimab en gedurende minstens 4 maanden na de laatste dosis cemiplimab.

Zwangerschap

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren gedaan met cemiplimab. Er zijn geen beschikbare gegevens over het gebruik van cemiplimab bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is gebleken dat remming van de PD-1/PD-L1-signalroute kan leiden tot een hoger risico op immuungemedieerde afstoting van de foetus in ontwikkeling, wat resulteert in sterfte van de foetus (zie rubriek 5.3).

Het is bekend dat humaan IgG4 de placenta kan passeren en cemiplimab is een IgG4; daarom kan cemiplimab van de moeder naar de foetus in ontwikkeling overgedragen worden. Cemiplimab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij het klinisch voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cemiplimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat antilichamen (waaronder IgG4) bij de mens uitgescheiden worden in de moedermelk; een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten.

Indien een vrouw ervoor kiest om te worden behandeld met cemiplimab, dient zij geïnstrueerd te worden om geen borstvoeding te geven tijdens behandeling met cemiplimab en gedurende minstens 4 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de mogelijke effecten van cemiplimab op de vruchtbaarheid. In een 3 maanden durende studie met herhaalde doses ter beoordeling van de vruchtbaarheid bij geslachtsrijpe cynomolgusapen, zijn geen effecten waargenomen op de beoordelingsparameters van vruchtbaarheid of op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cemiplimab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid werd gemeld na behandeling met cemiplimab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij cemiplimab kunnen er immuungemedieerde bijwerkingen optreden. De meeste hiervan, waaronder ernstige bijwerkingen, verdwenen na opstart van de gepaste medische behandeling of stopzetting van cemiplimab (zie hieronder "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen").

De veiligheid van cemiplimab is geëvalueerd bij 1198 patiënten met gevorderde solide maligniteiten die cemiplimab monotherapie ontvingen in 5 klinische studies. De mediane blootstellingsduur aan cemiplimab bedroeg 27 weken (variërend van 2 dagen tot 144 weken).

Immuungemedieerde bijwerkingen traden op bij 21% van de patiënten behandeld met cemiplimab in klinische studies, waaronder graad 5 (0,3%), graad 4 (0,6%), graad 3 (5,6%) en graad 2 (11,2%). Immuungemedieerde bijwerkingen hebben tot permanente stopzetting van cemiplimab geleid bij 4,7% van de patiënten. De meest voorkomende immuungemedieerde bijwerkingen waren hypothyroïdie (7,0%), hyperthyroïdie (3,1%), immuungemedieerde pneumonitis (2,7%), immuungemedieerde hepatitis (2,4%), immuungemedieerde colitis (2,1%) en immuungemedieerde bijwerkingen van de huid (1,8%) (zie hieronder "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen", Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in rubriek 4.4 en Aanbevolen aanpassingen voor behandeling in rubriek 4.2).

31,2% van de patiënten ondervonden ernstige bijwerkingen.

Bij 9,1% van de patiënten hebben bijwerkingen tot permanente stopzetting van cemiplimab geleid.

Er zijn ernstige cutane bijwerkingen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR's), waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met cemiplimabbehandeling (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies van cemiplimab als monotherapie (N = 1198) of gerapporteerd bij postmarketinggebruik van cemiplimab worden opgesomd in tabel 2. Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie. Frequenties staan gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Opsomming van bijwerkingen bij patiënten die zijn behandeld met cemiplimab monotherapie

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Graad 1-5 (frequentie categorie)	Graad 1-5 %	Graad 3-5 %
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bovenste-luchtweginfectie ^a	Zeer vaak	10,3	0,3
Urineweginfectie ^b	Vaak	8,4	2,3
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	15,5	5,4
Immuunsysteemaandoeningen			
Infusiegerelateerde reactie	Vaak	3,0	0
Sjögren-syndroom	Soms	0,2	0
Immuuntrombocytopenie	Zelden	< 0,1	0
Afstoting van getransplanteerde organen ^c	Niet bekend	--	--
Endocriene aandoeningen			
Hypothyroïdie ^d	Vaak	7,0	< 0,1
Hyperthyroïdie	Vaak	3,1	0
Thyroiditis ^e	Soms	0,5	0
Bijnierinsufficiëntie	Soms	0,3	0,3
Hypofysitis ^f	Soms	0,4	0,3
Diabetes mellitus type 1 ^g	Zelden	< 0,1	< 0,1
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Vaak	7,7	0,3
Perifere neuropathie ^h	Vaak	1,4	< 0,1
Meningitis ⁱ	Zelden	< 0,1	< 0,1
Encefalitis	Zelden	< 0,1	< 0,1

Paraneoplastische encefalomyelitis	Zelden	< 0,1	< 0,1
Myasthenia gravis	Zelden	< 0,1	0
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie	Zelden	< 0,1	0
Oogaandoeningen			
Keratitis	Zelden	< 0,1	0
Hartaandoeningen			
Myocarditisi	Soms	0,4	0,3
Pericarditisk	Soms	0,3	0,2
Bloedvataandoeningen			
Hypertensiel	Vaak	5,6	2,4
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust	Zeer vaak	13,0	0,6
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Hoestm	Zeer vaak	11,4	0,2
Dyspneu ⁿ	Vaak	9,6	1,3
Pneumonitis ^o	Vaak	3,4	1,1
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	15,9	0,7
Nausea	Zeer vaak	14,6	0,2
Constipatie	Zeer vaak	12,2	0,2
Abdominale pijn ^p	Zeer vaak	10,9	0,8
Braken	Vaak	9,9	0,3
Colitis ^q	Vaak	2,1	0,8
Stomatitis	Vaak	1,7	< 0,1
Immuungemedieerde gastritis	Zelden	< 0,1	0
Lever- en galaandoeningen			
Hepatitis ^r	Vaak	2,8	1,8
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Uitslag ^s	Zeer vaak	20,8	1,8
Pruritus ^t	Zeer vaak	12,5	0,2
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Skeletspierpijn ^u	Zeer vaak	27,9	1,7
Artritis ^v	Soms	0,9	0,2
Spierzwakte	Soms	0,3	0

Myositis ^w	Soms	0,2	0
Polymyalgia rheumatica	Zelden	< 0,1	0
Nier- en urinewegaandoeningen			
Nefritis ^x	Vaak	1,3	0,2
Cystitis niet-infectieus	Niet bekend	-	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ^y	Zeer vaak	29,0	2,6
Pyrexia ^z	Vaak	8,7	0,3
Onderzoeken			
Alanineaminotransferase verhoogd	Vaak	4,4	0,6
Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak	4,3	0,8
Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd	Vaak	2,0	0,3
Creatinine in het bloed verhoogd	Vaak	1,6	0
Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verhoogd	Soms	0,8	0
Transaminasen verhoogd	Soms	0,4	< 0,1
Bloed bilirubine verhoogd	Soms	0,3	< 0,1
Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verlaagd	Zelden	< 0,1	0

Versie 4.03 van de NCI CTCAE werd gebruikt om de toxiciteit te beoordelen.

- a. Bovenste-luchtweginfectie betreft bovenste-luchtweginfectie, nasofaryngitis, sinusitis, rhinitis, virale infectie van de bovenste luchtwegen, faryngitis en luchtweginfectie.
- b. Urineweginfectie betreft urineweginfectie, cystitis, pyelonefritis, nierinfectie, acute pyelonefritis, bacteriële urineweginfectie en urosepsis.
- c. Postmarketingbijwerking.
- d. Hypothyroïdie betreft zowel hypothyroïdie als immuungemedieerde hypothyroïdie.
- e. Thyroïditis betreft zowel auto-immunthyroïditis als thyroïditis.
- f. Hypofysitis betreft hypofysitis en lymfatische hypofysitis.
- g. Diabetes mellitus type 1 betreft zowel diabetische ketoacidose als diabetes mellitus type 1.
- h. Perifere neuropathie betreft perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, neuritis, paresthesie, perifere motorische neuropathie en polyneuropathie.
- i. Meningitis betreft ook aseptische meningitis.
- j. Myocarditis betreft auto-immunmyocarditis, immuungemedieerde myocarditis en myocarditis.
- k. Pericarditis betreft zowel auto-immunpericarditis als pericarditis.
- l. Hypertensie betreft zowel hypertensie als hypertensieve crisis.
- m. Hoest betreft hoest, productieve hoest en bovenste luchtweg hoestsyndroom.
- n. Dyspneu betreft zowel dyspneu als inspanningskortademigheid.
- o. Pneumonitis betreft pneumonitis, immuungemedieerde pneumonitis en interstiële longziekte.
- p. Abdominale pijn betreft abdominale pijn, hoge abdominale pijn, lage abdominale pijn, abdominaal ongemak en gastro-intestinale pijn.
- q. Colitis betreft colitis, auto-immuncolitis, enterocolitis en immuungemedieerde enterocolitis.
- r. Hepatitis betreft auto-immunhepatitis, immuungemedieerde hepatitis, abnormale leverfunctie, hepatitis, hepatotoxiciteit, leverfalen en hepatocellulair letsel.

- s. Huiduitslag betreft huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, dermatitis, erytheem, dermatitis bulleus, erythemateuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, pemfigoïd, psoriasis, maculaire huiduitslag, auto-immuundermatitis, dermatitis acneiforme, atopische dermatitis, geneesmiddelen-eruptie, papulaire huiduitslag, huidreactie, urticaria, allergische dermatitis, exfoliatieve dermatitis, veralgemeende exfoliatieve dermatitis, dyshidrotisch eczeem, erythema multiforme, lichen planus, parapsoriasis, en huidtoxiciteit.
- t. Pruritus betreft zowel pruritus als allergische pruritus.
- u. Skeletspierpijn betreft artralgie, rugpijn, pijn in de extremiteiten, myalgie, skeletspierpijn, nekpijn, spier- en skeletstijfheid, skeletspierstelsel borstpijn, spinale pijn, botpijn, en skeletspierongemak.
- v. Artritis omvat zowel artritis als polyartritis.
- w. Myositis betreft myositis en dermatomyositis.
- x. Nefritis betreft acuut nierletsel, nefritis, toxische nefropathie en nierfunctiestoornis.
- y. Vermoeidheid betreft vermoeidheid, asthenie en malaise.
- z. Pyrexie betreft pyrexie, hyperthermie en hyperpyrexie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De geselecteerde bijwerkingen die hieronder staan, zijn gebaseerd op de veiligheid van cemiplimab als monotherapie bij 1198 patiënten in klinische studies.

Immuungemedieerde bijwerkingen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4)

Immuungemedieerde pneumonitis

Immuungemedieerde pneumonitis trad op bij 32 (2,7%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 4 (0,3%) patiënten met graad 4- en 7 (0,6%), patiënten met graad 3-immuungemedieerde pneumonitis. Immuungemedieerde pneumonitis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 16 (1,3%) van de 1198 patiënten. Bij de 32 patiënten met immuungemedieerde pneumonitis was de mediane tijd tot aanvang 2,5 maanden (variërend van 7 dagen tot 22,2 maanden) en de mediane duur van de pneumonitis was 1,1 maanden (variërend van 5 dagen tot 16,9 maanden). Zevenentwintig van de 32 patiënten (84,4%) hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediaan van 15 dagen (variërend van 1 dag tot 5,9 maanden). De pneumonitis was verdwenen bij 20 (62,5%) van de 32 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungemedieerde colitis

Immuungemedieerde diarree of colitis trad op bij 25 (2,1%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 10 (0,8%) met immuungemedieerde graad 3-diarree of -colitis. Immuungemedieerde diarree of colitis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 5 (0,4%) van de 1198 patiënten. Bij de 25 patiënten met immuungemedieerde diarree of colitis was de mediane tijd tot aanvang 3,7 maanden (variërend van 1 dag tot 16,6 maanden) en de mediane duur van de immuungemedieerde diarree of colitis was 2,1 maanden (variërend van 4 dagen tot 26,8 maanden). Achttien van de 25 patiënten (72,0%) met immuungemedieerde diarree of colitis hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 22 dagen (variërend van 2 dagen tot 5,2 maanden). De immuungemedieerde diarree of colitis was verdwenen bij 14 (56,0%) van de 25 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungemedieerde hepatitis

Immuungemedieerde hepatitis trad op bij 29 (2,4%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 1 (< 0,1%) patiënt met graad 5-, 4 patiënten (0,3%) met graad 4-, en 20 (1,7%) patiënten met graad 3-immuungemedieerde hepatitis. Immuungemedieerde hepatitis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 18 (1,5%) van de 1198 patiënten. Bij de 29 patiënten met immuungemedieerde hepatitis was de mediane tijd tot aanvang 2,8 maanden (variërend van 7 dagen tot 22,5 maanden) en de mediane duur van de hepatitis was 2,3 maanden (variërend van 5 dagen tot 7,6 maanden). Vijfentwintig van de 29 patiënten (86,2%) met immuungemedieerde hepatitis hebben corticosteroiden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 22 dagen (bereik: 2 dagen tot 3,1 maanden). De hepatitis was verdwenen bij 10 (34,5%) van de 29 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Hypothyroïdie trad op bij 84 (7,0%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben waaronder 1 (< 0,1%) patiënt met hypothyroïdie graad 3. Drie (0,3%) van de 1198 patiënten zijn met cemiplimab gestopt omwille van hypothyroïdie. Bij de 84 patiënten met hypothyroïdie was de mediane tijd tot aanvang 4,1 maanden (variërend van 15 dagen tot 18,9 maanden) met een mediane duur van 9,2 maanden (variërend van 1 dag tot 37,1 maanden). De hypothyroïdie was verdwenen bij 5 (6,0%) van de 84 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Hyperthyroïdie trad op bij 37 (3,1%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 11 (0,9%) patiënten met hyperthyroïdie graad 2. Geen enkele patiënt is met cemiplimab gestopt omwille van hyperthyroïdie. Bij de 37 patiënten met hyperthyroïdie was de mediane tijd tot aanvang 1,9 maanden (variërend van 20 dagen tot 23,8 maanden) met een mediane duur van 1,9 maanden (variërend van 9 dagen tot 32,7 maanden). De hyperthyroïdie was verdwenen bij 20 (54,1%) van de 37 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Thyroiditis trad op bij 6 (0,5%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 3 (0,3%) patiënten met thyroiditis graad 2. Geen enkele patiënt is met cemiplimab gestopt omwille van thyroiditis. De thyroiditis was verdwenen bij 1 (16,7%) van de 6 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Bijnierinsufficiëntie trad op bij 4 (0,3%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 4 (0,3%) patiënten met bijnierinsufficiëntie graad 3. Een (< 0,1%) van de 1198 patiënten is met cemiplimab gestopt omwille van bijnierinsufficiëntie. Bij de 4 patiënten met bijnierinsufficiëntie was de mediane tijd tot aanvang 9,2 maanden (variërend van 4,2 maanden tot 18,3 maanden) met een mediane duur van 5,0 maanden (variërend van 22 dagen tot 6,1 maanden). Een van de 4 patiënten (25,0%) is behandeld met hoge doses corticosteroiden. De bijnierinsufficiëntie was verdwenen bij 1 (25,0%) van de 4 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungemedieerde hypofysitis trad op bij 5 (0,4%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 3 (0,3%) patiënten met immuungemedieerde hypofysitis graad 3. Een (< 0,1%) van de 1198 patiënten is met cemiplimab gestopt omwille van hypofysitis. Bij de 5 patiënten met hypofysitis was de mediane tijd tot aanvang 7,4 maanden (variërend van 2,6 maanden tot 7,7 maanden) met een mediane duur van 1,5 maanden (variërend van 9 dagen tot 24,1 maanden). Een van de 5 patiënten (20,0%) is behandeld met hoge doses corticosteroiden. De hypofysitis was verdwenen bij 1 (20,0%) van de 5 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Diabetes mellitus type 1 zonder een andere etiologie trad op bij 1 (< 0,1%) van de 1198 patiënten (graad 4).

Immuungemedieerde huidreacties

Immuungemedieerde huidreacties traden op bij 22 (1,8%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 11 (0,9%) patiënten met immuungemedieerde huidreacties graad 3. Immuungemedieerde huidreacties leidden bij 3 (0,3%) van de 1198 patiënten tot definitieve

stopzetting van cemiplimab. Bij de 22 patiënten met immuungemedieerde huidreacties was de mediane tijd tot aanvang 2,0 maanden (variërend van 2 dagen tot 17,0 maanden) en de mediane duur was 3,5 maanden (variërend van 8 dagen tot 32,4 maanden). Zestien van de 22 patiënten (72,7%) met immuungemedieerde huidreacties hebben corticosteroïden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 8 dagen (variërend van 1 dag tot 2,6 maanden). De huidreacties waren verdwenen bij 14 (63,6%) van de 22 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Immuungemedieerde nefritis

Immuungemedieerde nefritis trad op bij 8 (0,7%) van de 1198 patiënten die cemiplimab gekregen hebben, waaronder 1 (< 0,1%) patiënt met immuungemedieerde nefritis graad 5 en 1 (< 0,1%) patiënt met immuungemedieerde nefritis graad 3. Immuungemedieerde nefritis leidde tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 2 (0,2%) van de 1198 patiënten. Bij de 8 patiënten met immuungemedieerde nefritis was de mediane tijd tot aanvang 2,0 maanden (variërend van 14 dagen tot 5,6 maanden) en de mediane duur van de nefritis was 1,2 maanden (variërend van 9 dagen tot 5,5 maanden). Zes van de 8 patiënten (75,0%) met immuungemedieerde nefritis hebben corticosteroïden in hoge dosering gekregen voor een mediane duur van 16 dagen (variërend van 3 dagen tot 1,3 maanden). De nefritis was verdwenen bij 6 (75,0%) van de 8 patiënten op het moment van het data-afkappunt.

Andere immuungemedieerde bijwerkingen

De volgende klinisch significante, immuungemedieerde bijwerkingen traden op met een incidentie van minder dan 1% van 1198 patiënten die met cemiplimab monotherapie behandeld zijn. De voorvallen waren van graad 3 of minder tenzij anders vermeld:

Zenuwstelselaandoeningen: aseptische meningitis, paraneoplastische encefalomyelitis (graad 5), chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie, encefalitis, myasthenia gravis, perifere neuropathie^a.

Hartaandoeningen: myocarditis^b (graad 5), pericarditis^c

Immuunsysteemaandoeningen: immuuntrombocytopenie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: artralgie, artritis^d, spierzwakte, myalgie, myositis^e, polymyalgie rheumatica, Sjögren-syndroom

Oogaandoeningen: keratitis

Maagdarmstelselaandoeningen: stomatitis, immuungemedieerde gastritis

^a omvat neuritis, perifere neuropathie en polyneuropathie

^b omvat auto-immuunmyocarditis, immuungemedieerde myocarditis en myocarditis

^c omvat auto-immuunpericarditis en pericarditis

^d omvat artritis en polyarthritis

^e omvat myositis en dermatomyositis

De volgende bijkomende immuungemedieerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die combinatietherapie kregen in klinische studies: vasculitis, Guillain-Barré-syndroom, ontsteking van het centraal zenuwstelsel en meningitis (graad 4), alle met een frequentie van zelden.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties traden op bij 87 (7,3%) van de 1198 patiënten die met cemiplimab behandeld zijn, waaronder 1 (0,1%) patiënt met een infusiegerelateerde reactie van graad 3. Infusiegerelateerde reacties leidden tot permanente stopzetting van cemiplimab bij 1 (0,1%) patiënt. De meest voorkomende symptomen van infusiegerelateerde reacties waren nausea, pyrexie en braken. Alle patiënten zijn hersteld van de infusiegerelateerde reacties.

Immunogeniciteit

Net zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er immunogeniciteit mogelijk bij cemiplimab. In klinische studies met 1029 patiënten ontwikkelde 2,1% van de patiënten behandeld met cemiplimab behandelingsgerelateerde antilichamen, waarbij ongeveer 0,3% aanhoudende antilichaamresponsen had. Er zijn geen neutraliserende antilichamen waargenomen. Er was geen bewijs voor een gewijzigd farmacokinetisch of veiligheidsprofiel met de ontwikkeling van anticemiplimab-antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 of Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 24785592 – Link naar het formulier: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In geval van overdosering zullen patiënten nauwlettend gevolgd moeten worden voor tekenen of symptomen van bijwerkingen, en waar van toepassing moet symptomatische behandeling opgestart worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, PD-1/PD-L1 (geprogrammeerd celdood-eiwit 1/doodligand 1)-remmers. ATC-code: L01FF06

Werkingsmechanisme

Cemiplimab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam bestaande uit immunoglobuline G4 (IgG4), dat zich bindt aan de geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-receptor en zijn interactie met PD-L1 en PD-L2 blokkeert. Inzetten van PD-1 met zijn liganden PD-L1 en PD-L2, te vinden op cellen met antigenen en die te vinden kunnen zijn op tumorcellen en/of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor, resulteert in remming van de werking van T-cellen, zoals proliferatie, uitscheiding van cytokinen en cytotoxische activiteit. Cemiplimab versterkt T-celresponsen, waaronder antitumorresponsen, via blokkering van PD-1-binding aan de PD-L1- en PD-L2-liganden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

CSCC

De werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab bij patiënten met mCSCC (nodaal of distaal) of laCSCC, die niet in aanmerking kwamen voor chirurgie of curatieve radiotherapie, zijn bestudeerd in één klinische studie, R2810-ONC-1540 (studie 1540). Studie 1540 was een open-label, multicenter fase II-studie waarin 193 patiënten werden geïncludeerd met mCSCC of laCSCC in groepen 1 tot 3 met een gecombineerde gemiddelde follow-up-tijd van 15,7 maanden in totaal. De mediane follow-up-tijd was 18,5 maanden voor de mCSCC 3 mg/kg om de 2 weken (Q2W) groep (Groep 1), 15,5 maanden voor de groep met laCSCC met 3 mg/kg Q2W (Groep 2) en 17,3 maanden voor de groep met mCSCC met 350 mg Q3W (Groep 3). In een aanvullend cohort van 82 gevorderde CSCC-patiënten (mCSCC en laCSCC) gedoseerd met 350 mg Q3W was de mediane duur van follow-up 6,6 maanden (Groep 6).

Patiënten die voldeden aan een van de volgende criteria werden uitgesloten: auto-immuunziekte waarvoor systemische therapie met immunosuppressiva nodig was in de afgelopen 5 jaar; voorgeschiedenis van solide-orgaantransplantatie; voorgeschiedenis van pneumonitis in de afgelopen 5 jaar; eerdere behandeling met anti-PD-1/PD-L1 of andere immuuntherapie met 'checkpoint'-remmers; actieve infectie die behandeling vereist, waaronder gekende infectie met hiv of actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C; chronische lymfatische leukemie (CLL); hersenmetastasen of ECOG-performancescore (PS) ≥ 2 .

In studie 1540 kregen patiënten cemiplimab intraveneus (i.v.) tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of afronding van de geplande behandeling (3 mg/kg Q2W gedurende 96 weken of 350 mg Q3W gedurende 54 weken). Als patiënten met lokaal gevorderde ziekte voldoende respons op de behandeling vertoonden, was chirurgie met curatieve intentie toegestaan. Tumorresponsbeoordelingen werden om de 8 of 9 weken uitgevoerd (voor patiënten die respectievelijk 3 mg/kg Q2W of 350 mg Q3W kregen). Het primaire werkzaamheidseindpunt van studie 1540 was bevestigd algeheel responspercentage (objective response rate; ORR), beoordeeld via onafhankelijke centrale beoordeling (ICR). Voor patiënten met mCSCC zonder extern zichtbare doellaesies werd de ORR bepaald via *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST 1.1). Voor patiënten met extern zichtbare doellaesies (laCSCC en mCSCC) werd de ORR bepaald via een samengesteld eindpunt waarin ICR-beoordelingen van radiologische gegevens (RECIST 1.1) en digitale medische fotografie (WHO-criteria) geïntegreerd waren. Het belangrijkste secundaire eindpunt was duur van respons (duration of response; DOR) door ICR-beoordeling. Andere secundaire eindpunten waren ORR en DOR door beoordeling van de onderzoeker (*Investigator Assessment*, IA), progressievrije overleving (PFS) door ICR en IA, totale overleving (OS), percentage complete responsen (complete response rate, CRR) door ICR en verandering in scores van door de patiënt gemelde resultaten op de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

De resultaten worden gepresenteerd in tabel 3 voor 193 patiënten in studie 1540, groepen 1 tot 3. Van deze 193 patiënten waren er 115 met gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom en 78 met lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom, met een mediane leeftijd van 72 jaar (variërend van 38 tot 96). 78 patiënten (40,4%) waren 75 jaar of ouder, 66 patiënten (34,2%) waren 65 tot 75 jaar, en 49 patiënten (25,4%) waren jonger dan 65. In totaal waren er 161 (83,4%) mannelijke patiënten en 187 patiënten (96,9%) waren blank; de ECOG-PS was 0 (44,6%) en 1 (55,4%). 33,7% van de patiënten had minstens 1 eerdere systemische anti-kankerbehandeling gekregen, 90,2% van de patiënten had eerder chirurgie ondergaan in verband met kanker, en 67,9% van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Van de patiënten met gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom had 76,5% distale metastasen en 22,6% had enkel lymfekliermetastasen.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten (studie 1540) – gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom naar doseringsgroep, lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom

Werkzaamheidseindpunten	mCSCC, cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (groep 1) (n = 59)	laCSCC, cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (groep 2) (n = 78)	mCSCC, cemiplimab: 350 mg Q3W (groep 3) (n = 56)
	ICR	ICR	ICR
Bevestigde objectieve respons (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
95%-BI voor ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Percentage complete respons (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Percentage partiële respons (PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabiele ziekte (SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Progressieve ziekte (PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Duur van respons (DOR)			
Mediaan ^c (maanden) (95% CI)	NB (20,7, NE)	NB (18,4, NE)	NB (NE, NE)
Bereik (maanden)	2,8-38,9+	1,9-39,4+	4,2-29,7+
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden, %	93,3%	85,7%	96,2%
Tijd tot respons (TTR)			
Mediaan (maanden) Bereik (min:max)	1,9 (1,7:21,8)	2,1 (1,8:8,8)	2,1 (2,0:22,8)
Progressievrije overleving (PFS)^{a, c}			
6 maanden (95%-BI)	65,8% (51,8; 76,7)	72,4% (60,1; 81,5)	60,0% (45,9; 71,5)
12 maanden (95%-BI)	53,0% (39,0; 65,1)	60,5% (47,5; 71,3)	52,4% (38,4; 64,6)
Algehele overleving (OS)^{a, c}			
12 maanden (95%-BI)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

Het data-afkappunt was 11 oktober 2020 voor de patiënten uit de groepen 1 tot 3.

BI: betrouwbaarheidsinterval; ICR: Onafhankelijke Centrale Beoordeling; NB: niet bereikt; NE: Niet evalueerbaar; +: nog steeds aanwezig bij laatste beoordeling; Q2W: om de 2 weken; Q3W: om de 3 weken

^a In de groepen 1, 2 en 3 was de mediane follow-up-tijd respectievelijk 18,5, 15,5 en 17,3 maanden.

^b Omvat alleen patiënten met volledige genezing van eerdere bijwerkingen van de huid; bij patiënten met laCSCC in studie 1540 moest een biopsie uitgevoerd worden om CR te bevestigen.

^c Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen.

Doeltreffendheid en PD-L1-status

Klinische activiteit werd waargenomen, ongeacht de tumorexpressiestatus voor PD-L1.

BCC

De werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab bij patiënten met laBCC of mBCC die ziekteprogressie vertoonden bij behandeling met HHI, intolerant waren voor eerdere HHI-therapie of die "niet beter dan" SD bereikten na 9 maanden HHI-therapie (behandelingspauzes niet meegerekend), werden geëvalueerd in studie 1620, een open-label, multicentrische, niet-gerandomiseerde studie. De studie excludeerde patiënten met auto-immuunaandoeningen die systemische immunosuppressiva vereisten binnen een periode van 5 jaar, met een voorgeschiedenis van solide orgaantransplantatie, eerdere behandeling met anti-PD-1/PD-L1-therapie of andere immuuntherapie met checkpointremmers, infectie met hiv, hepatitis B of hepatitis C, of een ECOG-performancescore (PS) \geq 2.

Patiënten kregen cemiplimab 350 mg intraveneus (i.v.) om de 3 weken toegediend gedurende 5 cycli van 9 weken gevolgd door 4 behandelingscycli van 12 weken tot een behandeling van maximaal 93 weken. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad of de geplande behandeling was voltooid. Tijdens cycli 1 tot 5 werden tumorevaluaties om de 9 weken uitgevoerd en vervolgens om de 12 weken gedurende cycli 6 tot 9. De belangrijkste werkzaamheidseindpunten waren bevestigde ORR en DOR door ICR. De secundaire werkzaamheidsuitkomsten omvatten ORR en DOR op basis van IA, PFS, OS, CR door ICR, en tijd tot respons. Bij patiënten met mBCC zonder extern zichtbare doellaesies werd ORR bepaald op basis van RECIST 1.1. Bij patiënten met extern zichtbare doellaesies (laBCC en mBCC) werd ORR bepaald op basis van een samengesteld eindpunt dat de evaluaties door ICR van de radiografische gegevens (RECIST 1.1) en digitale medische beeldvorming (WHO-criteria) combineerde.

In totaal werden 119 patiënten met gevorderd BCC geïncludeerd in de werkzaamheidsanalyse van studie 1620, waarvan 84 patiënten met laBCC en 35 patiënten met mBCC.

In de laBCC-groep bedroeg de mediane leeftijd 70,0 jaar (variërend van 42 tot 89): 31 (37%) patiënten waren < 65 jaar oud en 53 (63%) waren 65 jaar of ouder. In totaal waren er 56 (67%) mannelijke en 57 (68%) blanke deelnemers; de ECOG PS bedroeg 0 (61%) en 1 (39%); drieëntachtig procent (83%) van de patiënten had minstens 1 eerdere chirurgische ingreep voor kanker ondergaan en 35% van de patiënten had > 3 eerdere chirurgische ingrepen voor kanker ondergaan (mediaan: 3,0 chirurgische ingrepen, variërend van 1 tot 43); 50% van de patiënten had minstens 1 eerdere radiotherapie (RT) voor kanker ondergaan (mediaan: 1,0 RT, variërend van 1 tot 6).

In de mBCC-groep bedroeg de mediane leeftijd 65,0 jaar (variërend van 38 tot 90): 17 (49%) patiënten waren < 65 jaar oud en 18 (51%) waren 65 jaar of ouder. In totaal waren er 25 (71%) mannelijke en 28 (80%) blanke deelnemers; de ECOG PS bedroeg 0 (57%) en 1 (43%); tachtig procent (80%) van de patiënten had minstens 1 eerdere chirurgische ingreep voor kanker ondergaan en 37% van de patiënten had > 3 eerdere chirurgische ingrepen voor kanker ondergaan (mediaan: 3,0 chirurgische ingrepen, variërend van 1 tot 7); 63% van de patiënten had minstens 1 eerdere radiotherapie (RT) voor kanker ondergaan (mediaan: 1,0 RT, variërend van 1 tot 4).

Alle 119 patiënten waren eerder behandeld met een HHI en 11% (13/119) van de patiënten waren eerder behandeld met zowel vismodegib als sonidegib (als afzonderlijke behandelingslijnen). Van de 84 laBCC patiënten staakte 71% (60/84) van de patiënten de HHI-therapie wegens ziekteprogressie, 38% (32/84) van de patiënten staakte de HHI-therapie wegens intolerantie en 2% (2/84) staakte de behandeling uitsluitend wegens het uitblijven van een respons. Van de 35 mBCC patiënten staakte 77% (27/35) van de patiënten de HHI-therapie wegens ziekteprogressie, 31% (11/35) van de patiënten staakte de HHI-therapie wegens intolerantie en 9% (3/35) staakte de behandeling uitsluitend wegens het uitblijven van een respons. Voor een individuele patiënt konden de onderzoekers meer dan één reden voor de stopzetting van eerdere HHI-therapie selecteren.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor studie 1620		
Werkzaamheidseindpunten	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg Q3W	cemiplimab 350 mg Q3W
	n=84	n=35
	ICR	IA
Beste totale respons (BOR)^{a, b, c}		
Percentage objectieve respons (ORR: CR + PR) (95%-BI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	10 (28,6%) (14,6; 46,3)
Percentage complete respons (CR) ^d (95%-BI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (2,9%) (0,1; 14,9)
Percentage partiële respons (PR)	21 (25,0%)	9 (25,7%)
Progressieve ziektepercentage (PD)	9 (10,7%)	9 (25,7%)
Responduur (DOR)	n=27 responders	n=10 responders
Mediaan ^e (maanden) (95%-BI)	NB (15,5; NE)	NB (4,3; NE)
Variatie (waargenomen) (maanden)	1,9 – 25,8+	4,3 – 25,1+
Patiënten met een DOR ≥ 6 maanden, % ^e (95%-BI)	91,7% (70,6; 97,8)	90,0% (47,3; 98,5)
Tijd tot respons (TTR)	n=27 responders	n=10 responders
Mediaan (maanden) (variatie)	4,3 (2,1 – 21,4)	4,1 (2,1 – 8,2)

BI: betrouwbaarheidsinterval; +: duurt nog voort bij de laatste evaluatie; Q3W: om de 3 weken; ICR: Independent Central Review (onafhankelijke centrale beoordeling); IA: Investigator Assessed (beoordeeld door de onderzoeker); NB: niet behaald; NE: niet evalueerbaar

- Mediane opvolgingsduur: laBCC: 15,9 maanden, mBCC: 8,5 maanden.
- Omvat 2 laBCC-patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden uitsluitend op basis van "niet beter dan stabiele ziekte (SD) na 9 maanden HHI-therapie". De BOR-resultaten door ICR waren SD voor 1 patiënt en NE voor 1 patiënt.
- Omvat 3 mBCC patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden uitsluitend op basis van "niet beter dan SD na 9 maanden HHI-therapie". De BOR-resultaten door IA waren PR voor 1 patiënt en PD voor 2 patiënten.
- Ter bevestiging van complete respons was bij patiënten met lokaal gevorderde BCC in studie 1620 een biopsie vereist.
- Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.

Werkzaamheid en PD-L1-status

Klinische activiteit werd waargenomen ongeacht de PD-L1-expressie op de tumor.

NSCLC

De werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab vs. platinum-doublet chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde NSCLC die geen kandidaat waren voor definitieve chemoradiotherapie, of met metastatische NSCLC met een tumorale PD-L1 expressie $\geq 50\%$ bepaald aan de hand van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay, werden bestudeerd in studie 1624, een gerandomiseerde, open-label, multicentrische studie.

In totaal waren 710 patiënten ingeschreven.

De studie excludeerde patiënten met aberraties in EGFR, ALK of ROS1 van het tumorgenoom, een ECOG-performancescore (PS) ≥ 2 , medische aandoeningen die systemische immunosuppressie vereisten, ongecontroleerde infectie met hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV) of humaan immunodeficiëntievirus (hiv), patiënten met een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte, die nooit hadden gerookt of met een auto-immuunaandoeningen die systemische behandeling vereiste gedurende de 2 jaar die aan de behandeling voorafgingen. Behandeling van hersenmetastasen was toegestaan en patiënten konden worden ingeschreven indien ze adequaat waren behandeld en minstens 2 weken voor randomisatie waren teruggekeerd naar baseline op neurologisch vlak. Radiologische bevestiging van stabiliteit of respons was niet noodzakelijk.

Randomisatie gebeurde gestratificeerd op basis van histologie (niet-squameus vs. squameus) en geografische regio (Europa, Azië of de rest van de wereld). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar cemiplimab 350 mg intraveneus (i.v.) om de 3 weken gedurende maximaal 108 weken of naar behandeling naar keuze van de onderzoeker met de volgende platinum-doublet chemotherapieregimes gedurende 4 tot 6 cycli: paclitaxel +

cisplatine of carboplatine; gemcitabine + cisplatine of carboplatine; of pemetrexed + cisplatine of carboplatine gevolgd door een optionele onderhoudsbehandeling met pemetrexed (dit regime was niet aanbevolen voor patiënten met squameus NSCLC).

De behandeling met cemiplimab werd voortgezet tot RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad of gedurende maximaal 108 weken. Patiënten die door de onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (IRC) beoordeelde RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie vertoonden tijdens de behandeling met cemiplimab, konden de behandeling met cemiplimab verderzetten in combinatie met 4 cycli van chemotherapie op basis van histologie tot verdere progressie was waargenomen. Patiënten die IRC-beoordeelde RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie vertoonden tijdens chemotherapie, konden de behandeling met cemiplimab voortzetten tot verdere progressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad of gedurende maximaal 108 weken. Van de 203 patiënten met IRC-beoordeelde RECIST 1.1-gedefinieerde ziekteprogressie die waren gerandomiseerd om chemotherapie te ontvangen, schakelden 150 (73,9%) patiënten over naar behandeling met cemiplimab. De tumorstatus werd om de 9 weken geëvalueerd. De primaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door geblindeerde IRC aan de hand van RECIST 1.1. Een belangrijk secundair eindpunt was het objectieveresponspercentage (ORR).

De 710 patiënten vertoonden de volgende kenmerken bij baseline: mediane leeftijd 63 jaar (45% was 65 of ouder), 85% mannelijk, 86% blank, een ECOG-performancescore van 0 en 1 in respectievelijk 27% en 73% van de gevallen, en 12% met een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. Ziekte werd gekenmerkt als lokaal gevorderd (16%), metastatisch (84%), squameus (44%) en niet-squameus (56%).

De studie toonde een statistisch significante verbetering aan van OS voor patiënten gerandomiseerd naar cemiplimab vs. chemotherapie.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 5, figuur 1 en figuur 2.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van studie 1624 van niet-kleincellige longkanker		
Werkzaamheidseindpunten^a	Cemiplimab 350 mg om de 3 weken n=356	Chemotherapie n=354
Totale overleving (OS)		
Aantal overlijdens (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Hazard ratio (95%-BI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-waarde ^d	0,0022	
OS-percentage na 12 maanden (95%-BI) ^b	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Progressievrije overleving (PFS)		
Aantal voorvallen (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Hazard ratio (95%-BI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS percentage na 12 maanden (95%-BI) ^b	38% (32; 44)	7% (4; 11)
Percentage objectieve respons (%)^e		
ORR (95%-BI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Percentage complete respons (CR)	3,1	0,8
Percentage partiële respons (PR)	33,4	19,8
Responduur	n=130 responders	n=73 responders
Mediaan (maanden) ^b	21,0	6,0
Variatie (maanden)	(1,9 +; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Patiënten met waargenomen DOR ≥ 6 maanden, %	69%	41%

+: Aanhoudende respons

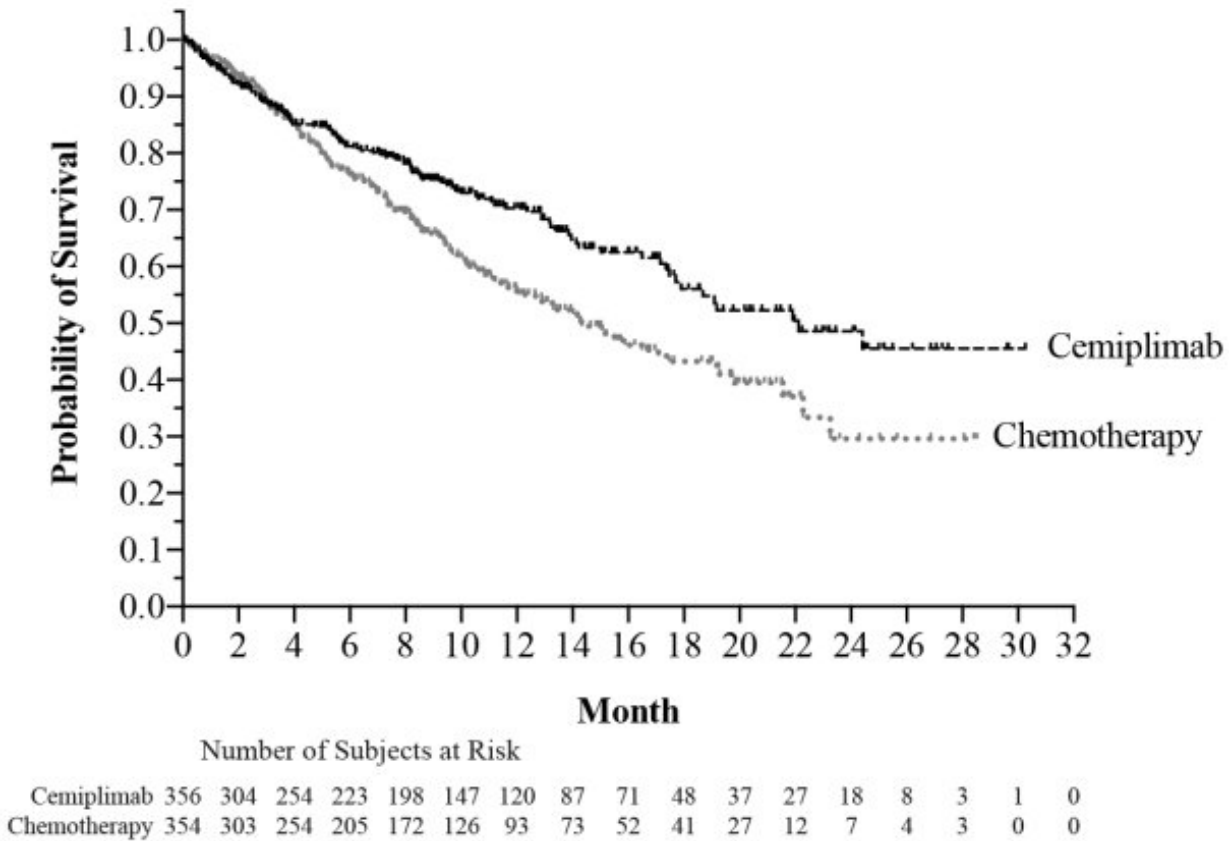
a. Mediane opvolgingsduur: cemiplimab: 13,1 maanden; chemotherapie: 13,1 maanden

b. Op basis van Kaplan-Meier-schattingen

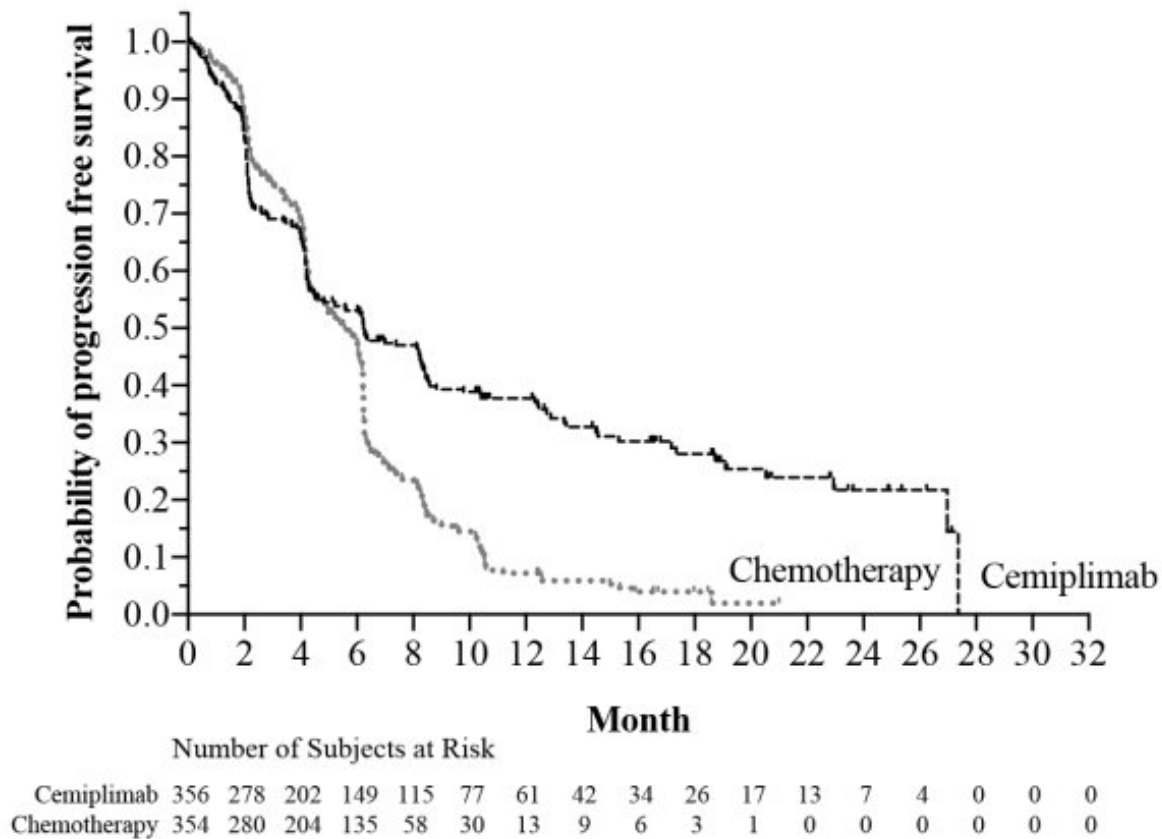
c. Op basis van gestratificeerd proportioneel risicomodel

- d. Op basis van een tweezijdige p-waarde
- e. Op basis van Clopper-Pearson (exact) betrouwbaarheidsinterval

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor OS



Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor PFS



Ouderen

Van de 1198 patiënten die met cemiplimab behandeld zijn in klinische studies, was 54,6% (654/1198) jonger dan 65 jaar, 26% (312/1198) was 65 tot 75 jaar, en 19,4% (232/1198) was 75 jaar of ouder.

Er werden geen algemene verschillen waargenomen in werkzaamheid tussen oudere patiënten en jongere patiënten. Er was een trend naar een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen en stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen bij patiënten van 65 jaar en ouder in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cemiplimab in alle subgroepen van pediatriese patiënten voor behandeling van alle aandoeningen die vallen onder de categorie maligne neoplasmen, behalve hematopoëtisch en lymfoïde weefsel (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Concentratiegegevens van 1.062 patiënten met verschillende solide tumoren die cemiplimab gekregen hebben, zijn samengebracht in een populatie-PK-analyse.

Bij 350 mg Q3W varieerden de mediane cemiplimabconcentraties bij 'steady state' tussen een C_{trough} van 61 mg/l en een concentratie aan het einde van de infusie (C_{max}) van 171 mg/l. 'Steady state'-blootstelling wordt bereikt na ongeveer 4 maanden behandeling.

Bij patiënten met CSCC is de cemiplimab-blootstelling bij 'steady state' vergelijkbaar bij doses van 350 mg Q3W (n = 53) en 3 mg/kg Q2W (n = 135).

Absorptie

Cemiplimab wordt intraveneus toegediend en is dus volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Cemiplimab wordt voornamelijk in het vasculaire systeem gedistribueerd met een verdelingsvolume bij steady state (V_{ss}) van 5,3 liter. Mediane T_{max} treedt op aan het einde van de 30 minuten durende infusie.

Biotransformatie

Er zijn geen specifieke metabolismestudies verricht omdat cemiplimab een eiwit is. De verwachting is dat cemiplimab afbreekt in kleine peptiden en individuele aminozuren.

Eliminatie

De klaring van cemiplimab is lineair bij doses variërend van 1 mg/kg tot 10 mg/kg om de twee weken. De klaring van cemiplimab na de eerste dosis is ongeveer 0,29 l/dag. De totale klaring blijkt in de tijd af te nemen met ongeveer 29%, en resulteert in een 'steady state'-klaring (CL_{ss}) van 0,20 l/dag; de daling in CL wordt niet als klinisch relevant beschouwd. De halfwaardetijd binnen het doseringsinterval bij steady state is 20,3 dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij de doseringsschema's van 1 mg/kg tot 10 mg/kg om de twee weken vertoonde cemiplimab lineaire en dosisproportionele farmacokinetiek, wat verzadiging van de systemische doelgedieerde route suggereert.

Speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse suggereert dat de volgende factoren geen klinisch significant effect hebben op de blootstelling aan cemiplimab: leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, ras, type kanker, albumineconcentratie, nierfunctiestoornis en lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de blootstelling aan cemiplimab is geëvalueerd in een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met lichte (CL_{cr} 60 tot 89 ml/min; n = 396), matige (CL_{cr} 30 tot 59 ml/min; n = 166) of ernstige (CL_{cr} 15 tot 29 ml/min; n = 7) nierfunctiestoornis. Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen in blootstelling aan cemiplimab gevonden tussen patiënten met nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie. Cemiplimab is niet onderzocht bij patiënten met $CL_{\text{cr}} < 21$ ml/min (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Het effect van leverfunctiestoornis op blootstelling aan cemiplimab is geëvalueerd in een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (n = 22) (totaalbilirubine [TB] meer dan 1,0 tot 1,5 keer de bovengrens van normaal [ULN] in combinatie met elke aspartaataminotransferase- [ASAT]- waarde) en bij patiënten met matige leverfunctiestoornis (n = 3) (totaalbilirubine [TB] > 1,5 keer tot 3 keer de bovengrens van normaal [ULN] in combinatie met elke ASAT-waarde) zijn geen klinisch belangrijke verschillen in blootstelling aan cemiplimab gevonden ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie. Cemiplimab is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om doseringsaanbevelingen te doen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen studies verricht om de potentie van cemiplimab ten aanzien van carcinogeniciteit of genotoxiciteit te testen.

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren gedaan met cemiplimab. Zoals gemeld in literatuur, speelt de PD-1/PD-L1-signalroute een rol in het voortzetten van de zwangerschap door het behoud van immunologische tolerantie en uit dierstudies is gebleken dat blokkade van de PD-1-receptor leidt tot een vervroegde afbreking van de zwangerschap. De toename van spontane abortus en/of resorptie in dieren met beperkte PD-L1-expressie (uitgeschakelde of anti-PD-1/PD-L1-monoklonale antilichamen) is waargenomen in zowel muizen als apen. Deze diersoorten hebben een met mensen vergelijkbare maternale-foetale interactie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
Sucrose
L-proline
Polysorbaat 80
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon
3 jaar.

Na opening

Zodra het geopend is, moet het geneesmiddel onmiddellijk verdund en geïnfuseerd worden (zie rubriek 6.6 voor instructies over de verdunding van het geneesmiddel voor toediening).

Na klaarmaken van het infuus

Enmaal klaargemaakt, moet de verdunde oplossing onmiddellijk toegediend worden. Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk toegediend wordt, kan de oplossing tijdelijk bewaard worden, ofwel:

- bij kamertemperatuur tot 25°C gedurende maximaal 8 uur vanaf het tijdstip van klaarmaken van het infuus tot het einde van de infusie. of
- gekoeld bij 2°C tot 8°C gedurende maximaal 24 uur vanaf het tijdstip van klaarmaken van het infuus tot het einde van de infusie. Niet invriezen. Laat de verdunde oplossing op kamertemperatuur komen alvorens toe te dienen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LIBTAYO wordt geleverd in een doorzichtige injectieflacon van type 1 glas van 10 ml, met een grijze chlorobutylstop met FluroTec-coating en afsluitdop met een flip-offdeksel.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Klaarmaken en toedienen

- Controleer het geneesmiddel visueel op deeltjes en verkleuring voordat u het toedient. LIBTAYO is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing die een minieme hoeveelheid doorzichtige tot witte deeltjes kan bevatten.
- Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel is, verkleurd, of vreemde deeltjes bevat behalve een paar doorzichtige tot witte deeltjes.
- De injectieflacon niet schudden.
- Trek 7 ml (350 mg) op uit de injectieflacon met LIBTAYO en breng over in een intraveneuze-infusiezak met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of glucose-oplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren. De oplossing niet schudden. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 1 mg/ml en 20 mg/ml zijn.
- LIBTAYO wordt toegediend via een intraveneus infuus gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn met een steriel, pyrogeenvrij, laag eiwitbindend, inline- of add-onfilter (poriegrootte 0,2 micrometer tot 5 micrometer).
- Andere geneesmiddelen mogen niet tegelijkertijd toegediend worden via dezelfde infuuslijn.

LIBTAYO is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1376/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2019

Datum van laatste verlenging: 10 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/07/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.