

▼ 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 Lösung.

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

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

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.

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen, 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 auf Seite 2 aufgeführt.

Patientenpass

Alle Ärzte, die LIBTAYO verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und 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. Es liegen keine Daten vor.

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).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} < 30 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es ist 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 zu verabreichen.

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

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sind der Name und die Chargenbezeichnung des angewendeten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Neben-

wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Die meisten immunvermittelten Reaktionen treten bereits während der Behandlung mit Cemiplimab auf; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zur Bestätigung einer immunvermittelten Nebenwirkung und zum Ausschluss anderer Ursachen entsprechend zu untersuchen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

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. 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).

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
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
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	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hyperthyreose 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 Hormonersatztherapie, falls 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
		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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung			
Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend symptomatische 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 symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis	Grad 2	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	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich jedoch nicht begrenzt auf: Meningitis, paraneoplastische Enzephalomyelitis, Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Entzündung des Zentralnervensystems, Autoimmunmyokarditis, immuntrombozytopenische Purpura, Myalgie, Sjögren-Syndrom, Vaskulitis, Myasthenia gravis) ^b	Grad 3 klinische Anzeichen oder Symptome einer oben nicht aufgeführten immunvermittelten Nebenwirkung	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		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 4 Nebenwirkung (Endokrinopathien ausgenommen) – Wiederauftretende schwere 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, anschließend ausschleichend absetzen
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*).

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

^b Beobachtet bei LIBTAYO oder anderen monoklonalen Anti-PD-1/-PD-L1-Antikörpern.

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. 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 Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose 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 sowie Gabe von Kortikosteroiden 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

sowie Gabe von Kortikosteroiden 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).

Bei Patienten mit schwerer oder lebensbedrohlicher (Grad ≥ 3) Hyperglykämie ist die Anwendung von Cemiplimab zu unterbrechen und Antidiabetika oder Insulin zu verabreichen. Die Anwendung von Cemipli-

mab kann fortgesetzt werden, wenn unter der Insulin-Ersatztherapie oder Antidiabetika der Stoffwechsel unter Kontrolle ist (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).

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-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). 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 und Meningitis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen).

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

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 Reak-

tionen 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 oder immunsupprimierte Patienten waren von der Teilnahme an der Studie 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 Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische 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 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).

Die Sicherheit von Cemiplimab wurde bei 591 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen untersucht, einschließlich 219 Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cSCC), die in 2 klinischen Studien (R2810-ONC-1423 und R2810-ONC-1540) mit Cemiplimab als Monotherapie behandelt wurden. Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich Grad 5 (0,7%), Grad 4 (1,2%) und Grad 3 (6,1%), traten bei 20,1% der mit Cemiplimab in klinischen Studien behandelten Patienten auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen führten bei 4,4% der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (7,1%), Pneumonitis (3,7%), immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut (2,0%), Hyperthyreose (1,9%) und Hepatitis (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 8,6% der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die bei 5,8% der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab führten.

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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 2 werden Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die nachfolgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen basiert auf der Sicherheit von Cemiplimab bei 591 Patienten in nicht-kontrollierten klinischen Studien.

Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei 22 (3,7%) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Pneumonitis, einschließlich einer Grad 5 Pneumonitis bei 2 (0,3%) Patienten, Grad 4 Pneumonitis bei 2 (0,3%) Patienten und Grad 3 Pneumonitis bei 6 (1,0%) Patienten. Die immunvermittelte Pneumonitis führte bei 11 (1,9%) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 22 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 3,8 Monate (Spanne: 7 Tage bis 18 Monate) und die mediane Dauer der Pneumonitis 21,5 Tage (Spanne: 5 Tage bis 6,5 Monate). Achtzehn Patienten (3,0%) erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 8,5 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 5,9 Monate). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Pneumonitis bei 14 (63,6%) der 22 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Kolitis

Bei 7 (1,2%) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis, einschließlich einer immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 bei 2 (0,3%) Patienten. Die immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis führte bei 1 (0,2%) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 7 Patienten mit immunvermittelter Diarrhö oder Kolitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 3,8 Monate (Spanne: 15 Tage bis 6,0 Monate) und die mediane Dauer der immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis 30 Tage (Spanne: 4 Tage bis 8,6 Monate). Vier Patienten (0,7%) mit immunvermittelter Diarrhö oder Kolitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 29 Tagen (Spanne: 19 Tage bis 2,0 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die immunvermit-

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei mit Cemiplimab behandelten Patienten

Systemorganklassen Preferred Term	Grad I-V (Häufigkeits- kategorie)	Grad I-V (%)	Grad III-V (%)
Erkrankungen des Immunsystems			
Infusionsbedingte Reaktion	Häufig	4,1	0
Sjögren-Syndrom	Gelegentlich	0,5	0
Immuntrombozytopenische Purpura	Gelegentlich	0,2	0
Vaskulitis	Gelegentlich	0,2	0
Endokrine Erkrankungen			
Hypothyreose	Häufig	9,6	0
Hyperthyreose	Häufig	2,7	0
Diabetes mellitus Typ 1 ^a	Gelegentlich	0,7	0,7
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	0,5	0,5
Hypophysitis	Gelegentlich	0,5	0,5
Thyreoiditis	Gelegentlich	0,2	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Paraneoplastische Enzephalomyelitis	Gelegentlich	0,2	0,2
Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	Gelegentlich	0,5	0
Enzephalitis	Gelegentlich	0,5	0,5
Meningitis ^b	Gelegentlich	0,5	0,5
Guillain-Barré-Syndrom	Gelegentlich	0,2	0,2
Entzündung des Zentralnervensystems	Gelegentlich	0,2	0
Periphere Neuropathie ^c	Gelegentlich	0,5	0
Myasthenia gravis	Gelegentlich	0,2	0
Augenerkrankungen			
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Herzkrankungen			
Myokarditis ^d	Gelegentlich	0,5	0,5
Perikarditis	Gelegentlich	0,5	0,5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Pneumonitis	Häufig	5,9	2,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö ^e	Sehr häufig	13,2	0,5
Stomatitis	Häufig	2,4	0
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatitis ^f	Häufig	1,4	1,4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ausschlag ^g	Sehr häufig	23,3	1,4
Pruritus ^h	Sehr häufig	12,3	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Arthralgie	Häufig	5,0	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ⁱ	Häufig	4,1	0,5
Arthritis ^j	Häufig	1,4	0,5
Muskelschwäche	Gelegentlich	0,9	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Nephritis	Gelegentlich	0,5	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue ^k	Sehr häufig	21,5	0,9

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei mit Cemiplimab behandelten Patienten

Systemorganklassen Preferred Term	Grad I-V (Häufigkeits- kategorie)	Grad I-V (%)	Grad III-V (%)
Untersuchungen			
Alaninaminotransferase erhöht	Häufig	5,5	0,5
Aspartataminotransferase erhöht	Häufig	5,0	0,9
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	2,7	0
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	1,8	0

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

- ^a Diabetes mellitus Typ 1 ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose und Diabetes mellitus Typ 1.
- ^b Meningitis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Meningitis und aseptische Meningitis.
- ^c Periphere Neuropathie ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet periphere Neuropathie und Neuritis.
- ^d Myokarditis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Autoimmunmyokarditis und Myokarditis.
- ^e Diarrhö ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Diarrhö und Kolitis.
- ^f Hepatitis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Hepatitis und autoimmune Hepatitis.
- ^g Ausschlag ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet makulo-papulösen Ausschlag, Ausschlag, Dermatitis, generalisierten Ausschlag, bullöse Dermatitis, Medikamentenausschlag, Erythem, Pemphigoid, Psoriasis, erythematösen Hautausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und Hautreaktion.
- ^h Pruritus ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Pruritus und allergischen Pruritus.
- ⁱ Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Rückenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.
- ^j Arthritis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Arthritis und Polyarthrit.
- ^k Fatigue ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Ermüdung und Asthenie.

telte Diarrhö oder Kolitis bei 4 (57,1 %) der 7 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Hepatitis

Bei 11 (1,9 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Hepatitis, einschließlich einer Grad 5 immunvermittelten Hepatitis bei 1 (0,2 %) Patienten, Grad 4 immunvermittelten Hepatitis bei 1 (0,2 %) Patienten und Grad 3 immunvermittelten Hepatitis bei 9 (1,5 %) Patienten. Die immunvermittelte Hepatitis führte bei 5 (0,8 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 11 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,0 Monate (Spanne: 7 Tage bis 4,2 Monate) und die mediane Dauer der Hepatitis 15 Tage (Spanne: 8 Tage bis 2,7 Monate). Zehn (1,7 %) Patienten mit immunvermittelter Hepatitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 10,5 Tagen (Spanne: 2 Tage bis 1,9 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die Hepatitis bei 8 (72,7 %) der 11 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei 42 (7,1 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Hypothyreose, einschließlich einer Hypothyreose vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Die Hypothyreose führte bei keinem Patient zu einem Absetzen von Cemiplimab. Bei den 42 Patienten mit Hypothyreose betrug die mediane Zeit bis zum Einsetzen 4,2 Monate (Spanne: 15 Tage bis 18,9 Monate).

Bei 11 (1,9 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Hyperthyreose, einschließlich einer Hyperthyreose vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Die Hyperthyreose führte bei keinem Patient zu einem Absetzen von Cemiplimab. Bei den 11 Patienten mit Hyperthyreose betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,9 Monate (Spanne: 28 Tage bis 14,8 Monate).

Bei 3 (0,5 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Nebenniereninsuffizienz, einschließlich einer Nebenniereninsuffizienz vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Kein Patient brach die Behandlung mit Cemiplimab auf Grund einer Nebenniereninsuffizienz ab. Bei den 3 Patienten mit Nebenniereninsuffizienz betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 11,5 Monate (Spanne: 10,4 Monate bis 12,3 Monate). Einer der 3 Patienten wurde mit systemischen Kortikosteroiden behandelt.

Bei 1 (0,2 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Hypophysitis. Das Ereignis war eine Hypophysitis vom Grad 3.

Diabetes mellitus Typ 1 ohne andere Ätiologie trat bei 4 (0,7 %) von 591 Patienten auf, einschließlich eines Diabetes mellitus Typ 1 vom Grad 4 bei 3 (0,5 %) Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 1 vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Der Diabetes mellitus Typ 1 führte bei 1 (0,2 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 4 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 2,3 Monate (Spanne: 28 Tage bis 6,2 Monate).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut traten bei 12 (2,0 %) von 591 Patienten auf, die Cemiplimab erhielten, einschließlich immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut vom Grad 3 bei 6 (1,0 %) Patienten. Die immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut führten bei 2 (0,3 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 12 Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,5 Monate (Spanne: 2 Tage bis 10,9 Monate) und die mediane Dauer 4,4 Monate (Spanne: 14 Tage bis 9,6 Monate). Neun (1,5 %) Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 16 Tagen (Spanne: 7 Tage bis 2,6 Monate). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die Beschwerden bei 6 (50 %) der 12 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Nephritis

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 3 (0,5 %) von 591 Patienten auf, die Cemiplimab erhielten, einschließlich einer immunvermittelten Nephritis vom Grad 3 bei 2 (0,3 %) Patienten. Die immunvermittelte Nephritis führte bei 1 (0,2 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 3 Patienten mit immunvermittelter Nephritis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,8 Monate (Spanne: 29 Tage bis 4,1 Monate) und die mediane Dauer der Nephritis 18 Tage (Spanne: 9 Tage bis 29 Tage). Zwei (0,3 %) Patienten mit immunvermittelter Nephritis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 1,5 Monaten (Spanne: 16 Tage bis 2,6 Monate). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Nephritis bei allen Patienten abgeklungen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Die folgenden klinisch signifikanten, immunvermittelten Nebenwirkungen traten bei 591 mit Cemiplimab behandelten Patienten mit einer Inzidenz von unter 1 % auf. Sofern nicht anders angegeben, entsprachen die Ereignisse Grad 3 oder darunter:

Erkrankungen des Nervensystems: Meningitis^a (Grad 4), paraneoplastische Enzephalomyelitis (Grad 5), Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis^b, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie.

Herzkrankungen: Myokarditis^c, Perikarditis.

Erkrankungen des Immunsystems: immunthrombozytopenische Purpura.

Gefäßerkrankungen: Vaskulitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie, Arthritis^d, Sjögren-Syndrom.

Augenerkrankungen: Keratitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis.

^a einschließlich Meningitis und aseptischer Meningitis

^b einschließlich Enzephalitis und nicht-infektiöse Enzephalitis

^c einschließlich Autoimmunmyokarditis und Myokarditis

^d einschließlich Arthritis und Polyarthrit

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 54 (9,1 %) von 591 der mit Cemiplimab behandelten Patienten auf, einschließlich einer infusionsbedingten Reaktion vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Infusionsbedingte Reaktionen führten bei 2 (0,3 %) Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Übelkeit, Fieber, Erbrechen, Abdominalschmerz, Schüttelfrost und Hitzegefühl. Bei allen Patienten klang die infusionsbedingte Reaktion wieder ab.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Cemiplimab das Potenzial für eine Immunogenität. Fünf (1,3 %) von 398 Patienten, die Cemiplimab erhielten, entwickelten unter der Therapie Antikörper, wobei 1 (0,3 %) von 398 Patienten eine anhaltende Antikörper-Antwort zeigte. 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
D-63225 Langen
Tel.: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

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

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung müssen 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, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Cemiplimab ist ein humaner Immunglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler 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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab wurden bei Patienten mit metastasiertem (nodal oder fernmetastasiert) kutanen Plattenepithelkarzinom (*metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*, mcSCC) oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (*locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, 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 mit einer kombinierten medianen Nachbeobachtung von 9,4 Monaten eingeschlossen hatte. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16,5 Monate für die Gruppe mcSCC 3 mg/kg alle 2 Wochen, 9,3 Monate für die Gruppe lacSCC 3 mg/kg alle 2 Wochen und 8,1 Monate für die Gruppe mcSCC 350 mg alle 3 Wochen.

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 Immun-Checkpoint-Inhibitoren; aktive Infektionen, die behandelt werden müssen, einschließlich bekannter Infektionen des humanen Immundefizienz-Virus oder aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektionen; chronische lymphatische Leukämie (CLL); Hirnmetastasen; ein ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group-) Performance-Status ≥ 2 .

In Studie 1540 erhielten Patienten so lange Cemiplimab, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht mehr akzeptable Toxizität vorlagen oder bis zum geplanten Behandlungsende (3 mg/kg alle 2 Wochen über 96 Wochen oder 350 mg alle 3 Wochen über 54 Wochen). 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 alle 2 Wochen bzw. 350 mg alle 3 Wochen erhielten). Der primäre Endpunkt 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 metastasiertem cSCC 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 (lokal fortgeschrittenes cSCC und metastasiertes cSCC) wurde die ORR anhand eines kombinierten Endpunkts bestimmt, der ICR-Beurteilungen radiologischer Daten (RECIST 1.1) und digitale medizinische Bildgebung (WHO-Kriterien) kombinierte. Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR) durch ICR und durch Beurteilung des Prüfers (*investigator assessment*, IA), ORR durch IA, progressionsfreies Überleben (PFS) durch ICR und durch IA, Gesamtüberleben (OS), vollständige Ansprechrate (CRR) durch ICR und Änderung der Scores der durch Patienten berichteten Ergebnisse des von der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung (EORTC) erstellten Fragebogens zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).

Die Ergebnisse stammen von 193 Patienten der Studie 1540. Von diesen 193 Patienten 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-Performance-Status betrug 0 (44,6 %) oder 1 (55,4 %). 33,7 % der Patienten hatten bereits mindestens eine systemische Krebstherapie erhalten, 90,2 % 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.

Wirksamkeitsergebnisse der Studie 1540 sind in Tabelle 3 auf Seite 8 dargestellt.

Wirksamkeit und PD-L1-Status

Die klinische Wirkung wurde unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus des Tumors beobachtet. Der Zusammenhang zwischen PD-L1-Status und Wirksamkeit wurde nachträglich bei Patienten analysiert, von denen Gewebeproben zur Verfügung standen. Insgesamt lagen für 75 Patienten aus den Studien 1423 und 1540 Ergebnisse aus der immunhistochemischen PD-L1-Bestimmung vor. Bei 22 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und PD-L1 < 1 % betrug die ORR beurteilt durch eine unabhängige zentrale Prüfung 40,9 % (9/22). Bei 53 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und PD-L1 ≥ 1 % betrug die ORR 54,7 % (29/53). Bei 21 Patienten mit mcSCC, betrug die ORR 60 % (3/5) bei Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 % und 56,3 % (9/16) bei Patienten mit PD-L1 ≥ 1 %. Bei 54 Patienten mit lacSCC betrug die ORR 35,3 % (6/17) bei Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 % und 54,1 % (20/37) bei Patienten mit PD-L1 ≥ 1 %.

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

	mcSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Gruppe 1) (n = 59)	lacSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Gruppe 2) (n = 78)	mcSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Gruppe 3) (n = 56)
	ICR	ICR	ICR
Bestätigte Objektive Ansprechrate (ORR)^a			
ORR	49,2 %	43,6 %	39,3 %
95 % KI für ORR	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(26,5; 53,2)
Komplettes Ansprechen (CR) ^b	16,9 %	12,8 %	3,6 %
Partielles Ansprechen (PR)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Stabile Erkrankung (SD)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Fortschreitende Erkrankung (PD)	16,9 %	11,5 %	26,8 %
Ansprechdauer (DOR)^{a, b}			
Median (Spanne) (Monate)	NE (2,8–21,6+)	NE (1,9–24,2+)	NE (2,1–11,1+)
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate, %	93,1 %	67,6 %	63,6 %
Zeit bis zum Ansprechen			
Median (Monate) Spanne (min : max)	1,9 (1,7;9,1)	1,9 (1,8;8,8)	2,1 (2,0;8,3)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^{a, c}			
6 Monate	66,0 % (52,0; 76,8)	71,5 % (58,9; 80,9)	59,3 % (45,0; 71,0)
12 Monate	53,1 % (39,1; 65,2)	58,1 % (43,7; 70,0)	44,6 % (26,5; 61,3)
Gesamtüberleben (OS)^{a, c, d}			
12 Monate	81,3 % (68,7; 89,2)	93,2 % (84,4; 97,1)	76,1 % (56,9; 87,6)

Zeitpunkt des Datenschnittes war der 20. September 2018 für die Gruppen 1 und 3 und der 10. Oktober 2018 für Gruppe 2.

KI: Konfidenzintervall; ICR: unabhängige zentrale Prüfung (*Independent Central Review*); NE: nicht erreicht, +: kennzeichnet, dass das Ansprechen bei der letzten Prüfung noch anhält.

- a. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gruppen 1, 2, und 3 betrug 16,5, 9,3, bzw. 8,1 Monate.
- b. Beinhaltet nur Patienten mit vollständiger Abheilung vorheriger kutaner Beteiligung; In der Studie 1540 musste ein komplettes Ansprechen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem cSCC durch eine Biopsie bestätigt werden.
- c. Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.
- d. Gesamtüberleben erfordert keine zentrale Prüfung.

Ältere Patienten

Von den 219 Patienten mit metastasiertem cSCC und lokal fortgeschrittenem cSCC, die mit Cemiplimab behandelt wurden, waren 25,1 % (55/219) jünger als 65 Jahre, 34,2 % (75/219) zwischen 65 und 75 Jahren und 40,6 % (89/219) mindestens 75 Jahre alt. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den 193 Patienten, die in der Wirksamkeitsanalyse ausgewertet wurden, betrug die objektive Ansprechrate gemäß ICR (95 % KI) 40,8 % (27,0 %; 55,8 %) bei Patienten unter 65 Jahren, 48,5 % (36,0 %; 61,1 %) bei Patienten zwischen 65 und 75 Jahren und 42,3 % (31,2 %; 54,0 %) bei Patienten, die mindestens 75 Jahre alt waren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cemiplimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung aller Erkrankungen,

die in die Kategorie der malignen Neoplasien fallen (mit Ausnahme der Hämatopoese und im Lymphgewebe), gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Von 548 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren, darunter 178 Patienten mit cSCC, die Cemiplimab erhielten, wurden Daten zur Konzentration, gesammelt. Bei Dosierungsschemata von 1 mg/kg bis

10 mg/kg alle 2 Wochen und 350 mg alle 3 Wochen wurde eine lineare und dosisproportionale Kinetik für Cemiplimab beobachtet, was auf eine Sättigung des zielvermittelten Signalwegs über die Dosisspanne hindeutet. Ähnliche Expositionen gegenüber Cemiplimab werden bei Dosen von 350 mg alle 3 Wochen bzw. 3 mg/kg alle 2 Wochen erreicht. Bei 350 mg alle 3 Wochen lag die mittlere Steady-State-Konzentration von Cemiplimab zwischen einer C_{max} von 168 mg/l und einer C_{trough} von 61 mg/l. Die Steady-State-Exposition wird nach etwa 4-monatiger Behandlung erreicht.

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 5,2 l.

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 0,33 l/Tag. Die Gesamt-Clearance scheint mit der Zeit um circa 35 % abzunehmen, was zu einer Steady-State-Clearance (CL_{ss}) von 0,21 l/Tag führt. Die Abnahme der Clearance wird nicht als klinisch relevant angesehen. Die Halbwertszeit zwischen den Dosisgaben beträgt im Steady State 19,4 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosierungsschemata von 1 mg/kg bis 10 mg/kg alle 2 Wochen zeigte sich, dass die Kinetik von Cemiplimab linear und dosisproportional war, was auf eine Sättigung des 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, leichte Leberfunktionsstörung und Nierenfunktionsstörung.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leichter (CL_{cr} 60 bis < 89 ml/min; n = 197), mittelschwerer (CL_{cr} 30 bis < 60 ml/min; n = 90) oder schwerer (CL_{cr} < 30 ml/min; n = 4) 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 CL_{cr} < 25 ml/min nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse beurteilt. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (n = 5) (Gesamtbilirubin mehr als 1,0- bis 1,5-fach oberhalb der oberen Normalwerte [*Upper Limit of Normal*, ULN] und jegliche Aspartataminotransferase [AST]) wurden im Vergleich mit Patienten mit normaler Leberfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Exposition gegenüber Cemiplimab offensichtlich. Cemiplimab wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosierungsempfehlungen zu geben (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
- Sucrose
- 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
18 Monate

Nach dem Öffnen
Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung der Infusion
Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung sofort angewendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet,

kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:

- bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung. Dies beinhaltet die Aufbewahrung der Infusionslösung im Infusionsbehälter bei Raumtemperatur und die Anwendungsdauer der Infusion. oder
- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche
Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 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 ist 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 zu infundieren.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

LIBTAYO ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Regeneron Ireland U.C.
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1376/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

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

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt