

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

LIBTAYO 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 50 mg cemiplimaba.

Jedna bočica sadrži 350 mg cemiplimaba u 7 ml.

Cemiplimab se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u suspenziji kulture stanica jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 7 ml sadrži 105 mg L-prolina i 14 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina, pH vrijednosti 6,0 i osmolalnosti između 300 i 360 mmol/kg. Otopina u bočici za jednokratnu uporabu može sadržavati prozirne do bijele čestice u tragovima.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Planocelularni karcinom kože

LIBTAYO je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim (engl. *metastatic advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, mCSCC) ili lokalno uznapredovalim planocelularnim karcinomom kože (engl. *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, laCSCC) koji nisu kandidati za kurativno kirurško liječenje ili kurativnu radioterapiju.

LIBTAYO je u monoterapiji indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s CSCC-om s visokim rizikom od recidiva nakon kirurškog zahvata i zračenja (vidjeti dio 5.1 za kriterije odabira).

#### Karcinom bazalnih stanica

LIBTAYO je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim (engl. *locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC) ili metastatskim karcinomom bazalnih stanica (engl. *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC) u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom liječenja inhibitorom Hedgehog puta (engl. *hedgehog pathway inhibitor*, HHI) ili koji ne podnose taj lijek.

#### Rak pluća nemalih stanica

LIBTAYO je u monoterapiji indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s ekspresijom PD-L1 ( $u \geq 50\%$  tumorskih stanica), bez aberacija EGFR-a, ALK-a ili ROS1, koji imaju:

- lokalno uznapredovali NSCLC i nisu kandidati za definitivnu kemoradioterapiju ili
- metastatski NSCLC.

LIBTAYO je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s NSCLC-om s ekspresijom PD-L1 ( $u \geq 1\%$  tumorskih stanica) bez aberacija EGFR-a, ALK-a ili ROS1, koji imaju:

- lokalno uznapredovali NSCLC i nisu kandidati za definitivnu kemoradioterapiju ili
- metastatski NSCLC.

#### Rak vrata maternice

LIBTAYO je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice i progresijom bolesti tijekom ili nakon kemoterapije na bazi platine.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka.

#### Testiranje na PD-L1 za bolesnike s NSCLC-om

Bolesnike s NSCLC-om treba procijeniti za liječenje na temelju tumorske ekspresije PD-L1 potvrđene validiranim testom (vidjeti dio 5.1).

#### Doziranje

##### Preporučena doza

##### Lokalno uznapredovali ili metastatski CSCC, NSCLC, BCC i recidivirajući ili metastatski rak vrata maternice

Preporučena doza je 350 mg cemiplimaba svaka 3 tjedna, a primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta.

Liječenje se može nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

##### Adjuvantno liječenje visokorizičnog CSCC-a

Preporučena doza cemiplimaba primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta je:

- 350 mg svaka 3 tjedna tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi 700 mg svakih 6 tjedana, ili
- 350 mg svaka 3 tjedna.

Liječenje se može nastaviti do recidiva bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili do 48 tjedana ukupnog trajanja terapije.

##### Prilagodbe doze

Ne preporučuje se smanjenje doze. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka. Preporučene prilagodbe radi zbrinjavanja nuspojava navedene su u tablici 1.

Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunosno posredovanih nuspojava opisane su u tablici 1 (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

**Tablica 1: Preporučene prilagodbe liječenja**

Nuspojava <sup>a</sup>	Težina <sup>b</sup>	Prilagodba doze	Dodatne intervencije
<b>Imunosno posredovane nuspojave</b>			
Pneumonitis	2. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje

		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se pneumonitis poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg prednizona ili ekvivalenta na dan	
	3. ili 4. stupanj ili recidiv 2. stupnja	Trajno prekinuti liječenje	Početna doza 2 – 4 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
Kolitis	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se kolitis ili proljev poboljšaju do 0. – 1. stupnja i ostanu na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg prednizona ili ekvivalenta na dan	
	4. stupanj ili recidiv 3. stupnja	Trajno prekinuti liječenje	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
Hepatitis	2. stupanj uz AST ili ALT $> 3$ i $\leq 5$ x GGN ili ukupan bilirubin $> 1,5$ i $\leq 3$ x GGN	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se hepatitis poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg prednizona ili ekvivalenta na dan ili ako se AST ili ALT vrate na početnu vrijednost nakon dovršenog smanjenja doze kortikosteroida	
	$\geq 3$ . stupanj uz AST ili ALT $> 5$ x GGN ili ukupan bilirubin $> 3$ x GGN	Trajno prekinuti liječenje	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
Hipotireoza	3. ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače kako je klinički indicirano
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO kada se hipotireoza vrati na 0. – 1. stupanj ili ako je bolesnikovo stanje inače klinički stabilno	
Hipertireoza	3. ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Započeti simptomatsko liječenje
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO kada se hipertireoza vrati na 0. – 1. stupanj ili je bolesnikovo stanje inače klinički stabilno	
Tireoiditis	3. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Započeti simptomatsko liječenje
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO kada se tireoiditis vrati na 0. – 1. stupanj ili je bolesnikovo stanje inače klinički stabilno	

Hipofizitis	2. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje, te hormonska nadomjesna terapija kako je klinički indicirano
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se hipofizitis poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg prednizona ili ekvivalenta na dan ili ako je bolesnikovo stanje inače klinički stabilno	
Insuficijencija nadbubrežne žlijezde	2. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje, te hormonska nadomjesna terapija kako je klinički indicirano
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se insuficijencija nadbubrežne žlijezde poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg prednizona ili ekvivalenta na dan ili ako je bolesnikovo stanje inače klinički stabilno	
Šećerna bolest tipa 1	3. ili 4. stupanj (hiperglikemija)	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Uvesti liječenje antihiperглиkemicima kako je klinički indicirano
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO kada se šećerna bolest vrati na 0. – 1. stupanj ili ako je bolesnikovo stanje inače klinički stabilno	
Kožne nuspojave	2. stupanj koji traje dulje od tjedan dana, 3. stupanj ili sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se kožna reakcija poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg prednizona ili ekvivalenta na dan	
	4. stupanj ili potvrđen SJS ili TEN	Trajno prekinuti liječenje	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
Imunosno posredovana kožna reakcija ili druge imunosno posredovane nuspojave u bolesnika koji su prethodno bili liječeni idelalisibom	2. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Odmah uvesti liječenje, koje uključuje početnu dozu od 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se kožna reakcija ili druga imunosno posredovana nuspojava poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg	

		prednizona ili ekvivalenta na dan	
	3. ili 4. stupanj (izuzev endokrinopatija) ili recidiv 2. stupnja	Trajno prekinuti liječenje	Odmah uvesti liječenje, koje uključuje početnu dozu od 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
Nefritis s bubrežnom disfunkcijom	povišene vrijednosti kreatinina 2. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
		Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se nefritis poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan	
	povišene vrijednosti kreatinina 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, koja se zatim postupno smanjuje
Druge imunosno posredovane nuspojave  (uključujući između ostalog i sljedeće: paraneoplastični encefalomijelitis, meningitis, miozitis, odbacivanje transplantiranog solidnog organa, reakciju transplantata protiv primatelja, Guillain-Barréov sindrom, upalu u središnjem živčanom sustavu, kroničnu upalnu demijelinizirajuću poliradikuloneuropatiju, encefalitis, miasteniju gravis, perifernu neuropatiju, miokarditis, perikarditis, imunu trombocitopeniju, vaskulitis, artralgiiju, artritis, mišićnu slabost, mialgiiju, reumatsku polimialgiiju, Sjögrenov sindrom, pruritus, keratitis, imunosno posredovan gastritis, stomatitis i hemofagocitnu limfohistiocitozu)	2. ili 3. stupanj na temelju vrste reakcije	Odgoditi primjenu lijeka LIBTAYO	Uvesti simptomatsko liječenje koje uključuje početnu dozu od 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan kako je klinički indicirano, koja se zatim postupno smanjuje
	Nastaviti primjenu lijeka LIBTAYO ako se druga imunosno posredovana nuspojava poboljša do 0. – 1. stupnja i ostane na toj razini nakon smanjenja doze kortikosteroida na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 3. stupanj na temelju vrste reakcije ili 4. stupanj (izuzev endokrinopatija)</li> <li>– neurološka toksičnost 3. ili 4. stupnja</li> <li>– miokarditis ili perikarditis 3. ili 4. stupnja</li> <li>– potvrđena hemofagocitna limfohistiocitoza</li> <li>– recidiv imunosno posredovane nuspojave 3. stupnja</li> <li>– perzistentna imunosno posredovana nuspojava 2. ili 3. stupnja koja traje 12 tjedana ili dulje (izuzev endokrinopatija)</li> </ul>	Trajno prekinuti liječenje	Početna doza 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan kako je klinički indicirano, koja se zatim postupno smanjuje

	– nemogućnost smanjenja doze kortikosteroida na $\leq 10$ mg prednizona ili ekvivalenta na dan unutar 12 tjedana		
<b>Reakcije na infuziju<sup>a</sup></b>			
Reakcija na infuziju	1. ili 2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti brzinu infuzije	Uvesti simptomatsko liječenje
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	

ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; GGN: gornja granica normale.

<sup>a.</sup> Vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8

<sup>b.</sup> Stupnjeve toksičnosti treba odrediti na temelju važeće verzije Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

### Kartica za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju LIBTAYO moraju biti upoznati s edukacijskim materijalima i informirati bolesnike o Kartici za bolesnika, u kojoj se objašnjava što trebaju učiniti ako primijete bilo koji simptom imunosno posredovanih nuspojava i reakcija na infuziju. Liječnik mora svakom bolesniku dati Karticu za bolesnika.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka LIBTAYO u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### *Starije osobe*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Izloženost cemiplimabu slična je u svim dobnim skupinama (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Podaci su ograničeni za bolesnike u dobi  $\geq 75$  godina liječene monoterapijom cemiplimabom.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka LIBTAYO u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni lijeka LIBTAYO u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr od 15 do 29 ml/min) su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. LIBTAYO se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Nema dovoljno podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije da bi se mogle dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

### Način primjene

LIBTAYO je namijenjen za intravensku primjenu. Primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta, kroz intravensku liniju sa sterilnim, nepirogenim ugrađenim (engl. *in line*) ili pričvrsnim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličine pora od 0,2 do 5 mikrometara).

Istom se infuzijskom linijom ne smiju istodobno primjenjivati drugi lijekovi.

Za upute o razrijeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Imunosno posredovane nuspojave

Kod primjene cemiplimaba opažene su teške i smrtonosne imunosno posredovane nuspojave (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Te imunosno posredovane nuspojave mogu zahvatiti bilo koji organski sustav. Imunosno posredovane nuspojave mogu se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja cemiplimabom. Međutim, imunosno posredovane nuspojave mogu nastupiti i nakon prekida liječenja cemiplimabom.

Smjernice za imunosno posredovane nuspojave odnose se na cemiplimab bez obzira primjenjuje li se kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Imunosno posredovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog tjelesnog sustava, kao što su miozitis i miokarditis ili miastenija gravis, mogu se javiti istovremeno u bolesnika liječenih cemiplimabom ili drugim inhibitorima PD-1/PD-L1.

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanih nuspojava. Imunosno posredovane nuspojave treba zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom te primjenom hormonske nadomjesne terapije (ako je to klinički indicirano) i kortikosteroida. U slučaju sumnje na imunosno posredovane nuspojave potrebno je provesti ocjenu bolesnika kako bi se potvrdila imunosno posredovana nuspojava i isključili drugi mogući uzroci, uključujući infekciju. Ovisno o težini nuspojava, primjenu cemiplimaba treba odgoditi ili trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s već postojećom autoimunom bolešću (AID), podaci iz opažajnih ispitivanja ukazuju da se rizik imunosno posredovanih nuspojava nakon terapije inhibitorom imunosne kontrolne točke može povećati u usporedbi s rizikom u bolesnika bez prethodno postojećeg AID-a. Osim toga, česti su bili napadaji podležećeg AID-a, ali većina ih je bila blaga i podnošljiva.

#### Imunosno posredovan pneumonitis

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažen je imunosno posredovan pneumonitis, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, definiran kao pneumonitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida i nije imao jasnu drugu etiologiju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa te je potrebno isključiti druge uzroke osim imunosno posredovanog pneumonitisa. U bolesnika u kojih se sumnja na pneumonitis treba provesti radiografsko oslikavanje kada je to indicirano na temelju kliničke ocjene te ih zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovan kolitis

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažen je imunosno posredovan proljev ili kolitis, definiran kao proljev ili kolitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida i nije imao jasnu drugu etiologiju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma proljeva ili kolitisa te ih zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom antidijaroika i kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovan hepatitis

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažen je imunosno posredovan hepatitis, uključujući i

slučajeve sa smrtnim ishodom, definiran kao hepatitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida i nije imao jasnu drugu etiologiju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije koje treba provoditi prije početka liječenja i periodički tijekom liječenja kada je to indicirano na temelju kliničke ocjene. Odstupanja treba zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovane endokrinopatije

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažene su imunosno posredovane endokrinopatije, definirane kao endokrinopatije koje su se javile tijekom liječenja i nisu imale jasnu drugu etiologiju (vidjeti dio 4.8).

#### *Poremećaji štitnjače (hipotireoza/hipertireoza/tireoiditis)*

U bolesnika koji su primali cemiplimab opaženi su imunosno posredovani poremećaji štitnjače. Tireoiditis može, ali i ne mora biti praćen promjenom u testovima funkcije štitnjače. Hipotireoza se može pojaviti nakon hipertireoze. Poremećaji štitnjače mogu nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih promjena funkcije štitnjače, koju treba odrediti na početku liječenja i periodički tijekom liječenja kada je to indicirano na temelju kliničke ocjene (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba liječiti hormonskom nadomjesnom terapijom (ako je to indicirano) i prilagoditi liječenje cemiplimabom. Hipertireozu treba liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom (vidjeti dio 4.2).

#### *Hipofizitis*

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažen je imunosno posredovan hipofizitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hipofizitisa te ih zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom, primjenom kortikosteroida i hormonskom nadomjesnom terapijom, kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

#### *Insuficijencija nadbubrežne žlijezde*

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažena je insuficijencija nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežne žlijezde tijekom i nakon liječenja te ih zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom, primjenom kortikosteroida i hormonskom nadomjesnom terapijom, kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

#### *Šećerna bolest tipa 1*

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažena je imunosno posredovana šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave hiperglikemije te znakova i simptoma šećerne bolesti, kada je to indicirano na temelju kliničke ocjene, te ih zbrinuti primjenom oralnih antihiperglikemika ili inzulina i prilagodbom liječenja cemiplimabom (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovane kožne nuspojave

Kod liječenja cemiplimabom prijavljene su imunosno posredovane kožne nuspojave, definirane kao kožne nuspojave koje su zahtijevale primjenu sistemskih kortikosteroida i nisu imale jasnu drugu etiologiju, a koje su uključivale teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) poput Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom) te druge kožne reakcije poput osipa, multiformnog eritema i pemfigoida (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući dokazi suspektnih teških kožnih reakcija te isključili drugi uzroci. Bolesnike treba zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.2). Kod pojave simptoma ili znakova SJS-a ili TEN-a, bolesnika treba uputiti specijalistu radi ocjene i liječenja te ga zbrinuti prilagodbom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Slučajevi SJS-a, TEN-a sa smrtnim ishodom i stomatitisa zabilježeni su nakon primjene 1 doze cemiplimaba u bolesnika prethodno izloženih idelalisibu koji su sudjelovali u kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena cemiplimaba kod ne-Hodgkinova limfoma (NHL) i koji su nedavno bili

izloženi antibioticima koji sadrže sulfa skupine (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom kortikosteroida, kako je prethodno opisano (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovan nefritis

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažen je imunosno posredovan nefritis, definiran kao nefritis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida i nije imao jasnu drugu etiologiju, uključujući slučaj sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je nadzirati bolesnike zbog mogućih promjena bubrežne funkcije. Bolesnike treba zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

#### Druge imunosno posredovane nuspojave

U bolesnika koji su primali cemiplimab opažene su i druge smrtonosne odnosno po život opasne imunosno posredovane nuspojave, uključujući paraneoplastični encefalomijelitis, meningitis, miozitis, miokarditis i pankreatitis (vidjeti dio 4.8 za druge imunosno posredovane nuspojave).

Kod primjene drugih inhibitora PD-1/PD-L1 prijavljen je neinfektivni cistitis.

U slučaju sumnje na imunosno posredovane nuspojave treba provesti ocjenu kako bi se isključili drugi uzroci. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanih nuspojava te ih zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom kortikosteroida u skladu s kliničkom indikacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je odbacivanje transplantiranih solidnih organa u bolesnika liječenih inhibitorima PD-1. Liječenje cemiplimabom može povećati rizik od odbacivanja u bolesnika s transplantiranim solidnim organom. U tih je bolesnika potrebno razmotriti korist liječenja cemiplimabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa. Slučajevi reakcije transplantata protiv primatelja, povezani s alogenim transplantatom krvotvornih matičnih stanica, prijavljeni su nakon stavljanja u promet u bolesnika liječenih drugim inhibitorima PD-1/PD-L1.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) prijavljena je u bolesnika koji su primali cemiplimab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH-a. Ako se HLH potvrdi, treba obustaviti primjenu cemiplimaba i započeti liječenje HLH-a (vidjeti dio 4.2).

#### Reakcije na infuziju

Cemiplimab može uzrokovati teške ili po život opasne reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija na infuziju te ih zbrinuti prilagodbom liječenja cemiplimabom i primjenom kortikosteroida. U slučaju blagih ili umjerenih reakcija na infuziju treba privremeno prekinuti primjenu cemiplimaba ili smanjiti brzinu infuzije. U slučaju teških (3. stupnja) ili po život opasnih (4. stupnja) reakcija na infuziju treba prekinuti infuziju i trajno obustaviti primjenu cemiplimaba (vidjeti dio 4.2).

#### Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

Nisu bili uključeni bolesnici koji su imali aktivnu infekciju, bili imunokompromitirani, imali autoimune bolesti u anamnezi, funkcionalni ECOG status  $\geq 2$  ili intersticijsku bolest pluća u anamnezi. Za cjeloviti popis bolesnika koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja vidjeti dio 5.1.

Zbog nedostatka podataka, u tim populacijama cemiplimab treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive ocjene omjera koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

#### Pomoćne tvari

Jedna bočica od 7 ml sadrži 105 mg L-prolina i 14 mg polisorbata 80.

L-prolin može naškoditi bolesnicima s hiperprolinemijom tipa I ili tipa II.

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80, koji može izazvati alergijske reakcije.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena farmakokinetička (PK) ispitivanja interakcija između cemiplimaba i drugih lijekova. Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije uvođenja cemiplimaba, osim fizioloških doza sistemskih kortikosteroida ( $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalenta na dan), jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost cemiplimaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja cemiplimaba za liječenje imunosno posredovanih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja cemiplimabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

##### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja učinaka cemiplimaba na reprodukciju u životinja. Nema dostupnih podataka o primjeni cemiplimaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD-1/PD-L1 može povećati rizik od imunosno posredovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do njegove smrti (vidjeti dio 5.3).

Poznato je da ljudski IgG4 prolazi kroz posteljичnu barijeru. Budući da je cemiplimab IgG4, postoji mogućnost njegova prijenosa s majke na plod u razvoju. Ne preporučuje se koristiti cemiplimab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim u slučajevima kada klinička korist nadmašuje mogući rizik.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cemiplimab u mlijeko liječenih žena. Poznato je da se protutijela (uključujući IgG4) izlučuju u mlijeko liječenih žena, pa se ne može isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće.

Ako se žena odluči liječiti cemiplimabom, treba joj napomenuti da ne doji tijekom liječenja cemiplimabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

##### Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima cemiplimaba na plodnost. U 3-mjesečnom ispitivanju utjecaja ponovljenih doza na plodnost spolno zrelih makaki majmuna nisu opaženi učinci na parametre plodnosti ni na reproduktivne organe mužjaka i ženki.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cemiplimab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene cemiplimaba prijavljen je umor (vidjeti dio 4.8).

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Kod primjene cemiplimaba mogu se javiti imunosno posredovane nuspojave. Većina se njih, uključujući teške reakcije, povukla nakon uvođenja odgovarajuće terapije ili prekida primjene cemiplimaba (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku).

##### *Cemiplimab u monoterapiji*

Sigurnost cemiplimaba u monoterapiji ocjenjivala se u 1281 bolesnika s uznapredovalim solidnim zloćudnim tumorima koji su primali monoterapiju cemiplimabom u 5 kliničkih ispitivanja. Medijan trajanja izloženosti cemiplimabu iznosio je 28 tjedana (raspon: 2 dana do 144 tjedna).

U 21% bolesnika koji su u sklopu kliničkih ispitivanja bili liječeni cemiplimabom javile su se imunosno posredovane nuspojave, uključujući nuspojave 5. stupnja (0,3%), 4. stupnja (0,6%), 3. stupnja (5,7%) i 2. stupnja težine (11,2%). Imunosno posredovane nuspojave dovele su do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 4,6% bolesnika. Najčešće imunosno posredovane nuspojave bile su hipotireoza (6,8%), hipertireoza (3,0%), imunosno posredovan pneumonitis (2,6%), imunosno posredovan hepatitis (2,4%), imunosno posredovan kolitis (2,0%) i imunosno posredovane kožne nuspojave (1,9%) (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku, dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te preporučene prilagodbe liječenja u dijelu 4.2).

Štetni događaji bili su ozbiljni u 32,4% bolesnika.

Štetni događaji doveli su do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 9,4% bolesnika.

Kod liječenja cemiplimabom prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (vidjeti dio 4.4).

#### *Cemiplimab u uvjetima adjuvantnog liječenja CSCC-a*

Sigurnost cemiplimaba kao monoterapije u adjuvantnom liječenju bolesnika s CSCC-om s visokim rizikom od recidiva procijenjena je u 205 bolesnika u ispitivanju C-POST. Medijan trajanja izloženosti iznosio je 47,9 tjedana (raspon: 3 tjedna do 52 tjedna) u skupini koja je primala cemiplimab.

Sigurnosni profil cemiplimaba u uvjetima adjuvantnog liječenja u ispitivanju C-POST u skladu je s poznatim sigurnosnim profilom monoterapije cemiplimabom kod uznapredovalih karcinoma. Učestalost imunosno posredovanih nuspojava cemiplimaba kao monoterapije u ispitivanju C-POST bila je 22,9% u usporedbi s 20,8% u monoterapijskoj populaciji s uznapredovalim solidnim malignim bolestima.

Štetni događaji bili su ozbiljni u 17,6% bolesnika.

Štetni događaji su doveli do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 9,8% bolesnika.

#### *Cemiplimab u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine*

Sigurnost cemiplimaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine procijenjena je u kliničkom ispitivanju na 465 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om. Medijan trajanja izloženosti bio je 38,5 tjedana (10 dana do 102,6 tjedana) u skupini liječenoj cemiplimabom i kemoterapijom i 21,3 tjedna (4 dana do 95 tjedana) u skupini liječenoj kemoterapijom.

Imunosno posredovane nuspojave javile su se u 18,9% bolesnika, uključujući nuspojave 5. stupnja (0,3%), 3. stupnja (2,6%) i 2. stupnja (7,4%). Imunosno posredovane nuspojave dovele su do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 1,0% bolesnika. Najčešće imunosno posredovane nuspojave bile su hipotireoza (7,7%), hipertireoza (5,1%), povišena razina hormona koji stimulira štitnjaču u krvi (4,2%), imunosno posredovana kožna reakcija (1,9%), imunosno posredovan pneumonitis (1,9%) i snižena razina hormona koji stimulira štitnjaču (1,6%) (vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku, „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“ u dijelu 4.4 i „Preporučene prilagodbe liječenja“ u dijelu 4.2).

Štetni događaji su bili ozbiljni u 25,3% bolesnika.

Štetni događaji su doveli do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 5,1% bolesnika.

### Tablični prikaz nuspojava

U tablici 2 navedena je učestalost nuspojava prijavljenih u skupu podataka o sigurnosti u bolesnika liječenih monoterapijom cemiplimabom i u bolesnika liječenih cemiplimabom u kombinaciji s kemoterapijom. Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave za koje je poznato da se javljaju kod primjene cemiplimaba ili kod primjene sastavnica kombinirane terapije kad se primjenjuju same, mogu se pojaviti tijekom liječenja ovim lijekovima u kombinaciji.

**Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava u bolesnika liječenih monoterapijom cemiplimabom i cemiplimabom u kombinaciji s kemoterapijom**

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Monoterapija cemiplimabom			Cemiplimab u kombinaciji s kemoterapijom		
	bilo kojeg stupnja, %	3. – 5. stupanj (%)		bilo kojeg stupnja, %	3. – 5. stupanj (%)	
<b>Infekcije i infestacije</b>						
infekcija gornjih dišnih puteva <sup>a</sup>	vrlo često	10,9	0,4			
infekcija mokraćnog sustava <sup>b</sup>	često	8,4	2,3			
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>						
anemija	vrlo često	15,0	5,2	vrlo često	43,6	9,9
neutropenija				vrlo često	15,4	5,8
trombocitopenija				vrlo često	13,1	2,6
hemofagocitna limfocitocitoza <sup>d</sup>	nepoznato	--	--			
<b>Poremećaji imunskog sustava</b>						
reakcija na infuziju	često	3,3	< 0,1	manje često	0,3	0
trombocitopenija <sup>c</sup>	manje često	0,9	0			
Sjögrenov sindrom	manje često	0,2	0			
odbacivanje transplantata solidnog organa <sup>d</sup>	nepoznato	--	--			
<b>Endokrini poremećaji</b>						
hipotireoza <sup>e</sup>	često	6,8	< 0,1	često	7,7	0,3
hipertireoza	često	3,0	< 0,1	često	5,1	0
tireoiditis <sup>f</sup>	manje često	0,6	0	manje često	0,6	0
hipofizitis <sup>g</sup>	manje često	0,5	0,2			
insuficijencija nadbubrežne žlijezde	manje često	0,5	0,5			
šećerna bolest tipa 1 <sup>h</sup>	rijetko	< 0,1	< 0,1	manje često	0,3	0
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>						
glavobolja	često	8,0	0,3			
periferna neuropatija <sup>i</sup>	često	1,3	< 0,1	vrlo često	21,2	0
meningitis <sup>j</sup>	rijetko	< 0,1	< 0,1			
encefalitis	rijetko	< 0,1	< 0,1			
miastenija gravis	rijetko	< 0,1	0			
paraneoplastični encefalomijelitis	rijetko	< 0,1	< 0,1			
kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija	rijetko	< 0,1	0			
<b>Poremećaji oka</b>						
keratitis	rijetko	< 0,1	0			
uveitis	rijetko	< 0,1	< 0,1			
<b>Srčani poremećaji</b>						
miokarditis <sup>k</sup>	manje često	0,5	0,3			
perikarditis <sup>l</sup>	manje često	0,3	0,2			

<b>Krvožilni poremećaji</b>						
hipertenzija <sup>m</sup>	često	5,7	2,6			
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>						
smanjen apetit	vrlo često	13,0	0,6	vrlo često	17,0	1,0
hiperglikemija				vrlo često	17,6	1,9
hipoalbuminemija				vrlo često	10,3	0,6
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>						
kašalj <sup>n</sup>	vrlo često	10,8	0,2			
dispneja <sup>o</sup>	često	9,7	1,2	vrlo često	12,8	2,2
pneumonitis <sup>p</sup>	često	3,3	1,1	često	4,2	0,6
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>						
mučnina	vrlo često	14,7	0,2	vrlo često	25,0	0
proljev	vrlo često	16,3	0,7	vrlo često	10,6	1,3
konstipacija	vrlo često	12,3	0,2	vrlo često	13,8	0,3
bol u abdomenu <sup>q</sup>	vrlo često	11,5	0,7			
povraćanje	često	9,9	0,2	vrlo često	12,2	0
kolitis <sup>r</sup>	često	2,0	0,8	često	1,0	0,3
stomatitis	često	1,8	< 0,1			
gastritis <sup>s</sup>	manje često	0,2	0			
pankreatitis <sup>t</sup>	manje često	0,2	0,2			
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>						
hepatitis <sup>u</sup>	često	2,7	1,8			
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>						
nesanica				vrlo često	10,9	0
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>						
osip <sup>v</sup>	vrlo često	21,4	1,6	vrlo često	12,5	1,3
pruritus <sup>w</sup>	vrlo često	12,7	0,2	često	3,5	0
aktinična keratoza	često	3,7	0			
alopecija				vrlo često	36,9	0
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>						
mišićno-koštana bol <sup>x</sup>	vrlo često	28,3	1,8	vrlo često	26,9	1,3
artritis <sup>y</sup>	manje često	0,9	0,2	često	1,0	0
miozitis <sup>z</sup>	manje često	0,3	< 0,1			
mišićna slabost	manje često	0,2	0			
reumatska polimialgija	manje često	0,2	0			
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>						
nefritis <sup>aa</sup>	često	1,2	0,2	često	2,6	0
neinfektivni cistitis	nepoznato	--	--			
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>						
umor <sup>bb</sup>	vrlo često	29,9	2,6	vrlo često	23,4	3,8
pireksija <sup>cc</sup>	često	8,7	0,2			
edem <sup>dd</sup>	često	7,9	0,4			
<b>Pretrage</b>						
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	često	4,6	0,5	vrlo često	16,3	2,2
povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	često	4,4	0,7	vrlo često	14,7	0,3
povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	1,9	0,2	često	4,5	0
povišene vrijednosti kreatinina u krvi	često	1,6	0	često	8,7	0
povišene vrijednosti stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi	manje često	0,8	0	često	4,2	0
povišene vrijednosti transaminaza	manje često	0,4	<0,1			
povišene vrijednosti bilirubina u krvi	manje često	0,4	<0,1	često	1,6	0,3
snižene vrijednosti stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi	rijetko	< 0,1	0	često	1,6	0

smanjenje tjelesne težine				vrlo često	11,2	1,3
povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze				manje često	0,6	0,3

Za ocjenu stupnja toksičnosti koristila se verzija 4.03 NCI CTCAE kriterija.

- a. Infekcija gornjih dišnih puteva obuhvaća infekciju gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, sinusitis, infekciju dišnih puteva, rinitis, virusnu infekciju gornjih dišnih puteva, virusnu infekciju dišnih puteva, faringitis, laringitis, virusni rinitis, akutni sinusitis, tonzilitis i traheitis.
- b. Infekcija mokraćnog sustava uključuje infekciju mokraćnog sustava, cistitis, pijelonefritis, infekciju bubrega, akutni pijelonefritis, urosepsu, bakterijski cistitis, infekciju mokraćnog sustava bakterijom *Escherichia coli*, pijelocistitis, bakterijsku infekciju mokraćnog sustava i infekciju mokraćnog sustava bakterijom *pseudomonas*.
- c. Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i imunosno posredovanu trombocitopeniju.
- d. Događaj nakon stavljanja lijeka u promet.
- e. Hipotireoza uključuje hipotireozu i imunosno posredovanu hipotireozu.
- f. Tireoiditis uključuje tireoiditis, autoimuni tireoiditis i imunosno posredovan tireoiditis.
- g. Hipofizitis uključuje hipofizitis i limfocitni hipofizitis.
- h. Šećerna bolest tipa I uključuje dijabetičku ketoacidozu i šećernu bolest tipa I.
- i. Periferna neuropatija uključuje perifernu senzornu neuropatiju, perifernu neuropatiju, paresteziju, polineuropatiju, neuritis i perifernu motornu neuropatiju.
- j. Meningitis uključuje aseptični meningitis.
- k. Miokarditis uključuje miokarditis, autoimuni miokarditis i imunosno posredovani miokarditis.
- l. Perikarditis uključuje autoimuni perikarditis i perikarditis.
- m. Hipertenzija uključuje hipertenziju i hipertenzivnu krizu.
- n. Kašalj uključuje kašalj, produktivni kašalj i sindrom kašlja gornjih dišnih puteva.
- o. Dispneja uključuje dispneju i dispneju pri naporu.
- p. Pneumonitis uključuje pneumonitis, imunosno posredovanu bolest pluća, intersticijsku bolest pluća i plućnu fibrozu.
- q. Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nadutost abdomena, bol u donjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu i gastrointestinalnu bol.
- r. Kolitis uključuje kolitis, autoimuni kolitis, enterokolitis i imunosno posredovani enterokolitis.
- s. Gastritis uključuje gastritis i imunosno posredovani gastritis.
- t. Pankreatitis (akutni pankreatitis i imunosno posredovan pankreatitis) nije opažen u ispitivanjima uključenim u skup monoterapije (n=1281), a učestalost se temelji na izloženosti u bolesnika liječenih u relevantnim ispitivanjima monoterapije cemiplitabom.
- u. Hepatitis uključuje autoimuni hepatitis, imunosno posredovan hepatitis, hepatitis, hepatotoksičnost, hiperbilirubinemiju, hepatocelularnu ozljedu, zatajenje jetre i abnormalnu funkciju jetre.
- v. Osip uključuje osip, makulopapularni osip, dermatitis, eritem, pruritični osip, urtikariju, eritematozni osip, bulozni dermatitis, akneiformni dermatitis, makularni osip, psorijazu, papularni osip, dishidrotični ekcem, pemfigoid, autoimuni dermatitis, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, izbijanje kožnih promjena posredovano lijekom, nodozni eritem, kožnu reakciju, toksičnost kože, ekfolijativni dermatitis, generalizirani ekfolijativni dermatitis, psorijaziformni dermatitis, multiformni eritem, ekfolijativni osip, imunosno posredovani dermatitis, lichen planus i parapsorijazu.
- w. Pruritus uključuje svrbež i alergijski svrbež.
- x. Mišićno-koštana bol uključuje artralgiiju, bol u leđima, bol u ekstremitetima, mialgiiju, bol u vratu, mišićno-koštanu bol u prsima, bol u kostima, mišićno-koštanu bol, bol u kralježnici, mišićno-koštanu ukočenost i mišićno-koštanu nelagodu.
- y. Artritis uključuje artritis, poliartritis, autoimuni artritis i imunosno posredovani artritis.
- z. Miozitis uključuje miozitis i dermatomiozitis.
- aa. Nefritis uključuje akutnu ozljedu bubrega, oštećenje bubrega, imunosno posredovani nefritis, nefritis, zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis i toksičnu nefropatiju.
- bb. Umor uključuje umor, asteniju i malaksalost.
- cc. Pireksija uključuje pireksiju, hipertermiju i hiperpireksiju.
- dd. Edem uključuje periferni edem, edem lica, periferno oticanje, oticanje lica, lokalizirani edem, generalizirani edem i oticanje.

### Opis odabranih nuspojava

Odabrane nuspojave opisane u nastavku temelje se na podacima o sigurnosti cemiplitabom prikupljenima u 1281 bolesnika u kliničkim ispitivanjima monoterapije.

Ove odabrane nuspojave su se jednako pojavljivale kada se cemiplitabom primjenjivao kao monoterapija u bolesnika s uznapredovalim solidnim malignim bolestima, kao monoterapija u

uvjetima adjuvantnog liječenja ili u kombinaciji s kemoterapijom.

#### Imunosno posredovane nuspojave (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

##### *Imunosno posredovan pneumonitis*

Imunosno posredovan pneumonitis javio se u 33 (2,6%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 4 (0,3%) bolesnika s imunosno posredovanim pneumonitisom 4. stupnja i 8 (0,6%) bolesnika s imunosno posredovanim pneumonitisom 3. stupnja. Imunosno posredovan pneumonitis doveo je do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 17 (1,3%) od 1281 bolesnika. Među 33 bolesnika s imunosno posredovanim pneumonitisom medijan vremena do nastupa iznosio je 2,7 mjeseci (raspon: 7 dana do 22,2 mjeseca), dok je medijan trajanja pneumonitisa iznosio 1,1 mjesec (raspon: 5 dana do 16,9 mjeseci). Dvadeset i sedam od 33 bolesnika (81,8%) primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 15 dana (raspon: 1 dan do 5,9 mjeseci). Do trenutka prekida prikupljanja podataka pneumonitis se povukao u 20 (60,6%) od 33 bolesnika.

##### *Imunosno posredovan kolitis*

Imunosno posredovan proljev ili kolitis javio se u 25 (2,0%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 10 (0,8%) bolesnika s imunosno posredovanim proljevom ili kolitisom 3. stupnja. Imunosno posredovan proljev ili kolitis doveo je do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 5 (0,4%) od 1281 bolesnika. Među 25 bolesnika s imunosno posredovanim proljevom ili kolitisom medijan vremena do nastupa iznosio je 3,8 mjeseci (raspon: 1 dan do 16,6 mjeseci), dok je medijan trajanja imunosno posredovanog proljeva ili kolitisa iznosio 2,1 mjesec (raspon: 4 dana do 26,8 mjeseci). Devetnaest od 25 bolesnika (76,0%) s imunosno posredovanim proljevom ili kolitisom primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 22 dana (raspon: 2 dana do 5,2 mjeseca). Do trenutka prekida prikupljanja podataka imunosno posredovan proljev ili kolitis povukao se u 14 (56,0%) od 25 bolesnika.

##### *Imunosno posredovan hepatitis*

Imunosno posredovan hepatitis javio se u 31 (2,4%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 1 (<0,1%) bolesnika s imunosno posredovanim hepatitisom 5. stupnja, 4 (0,3%) bolesnika s imunosno posredovanim hepatitisom 4. stupnja te 21 (1,6%) bolesnika s imunosno posredovanim hepatitisom 3. stupnja. Imunosno posredovan hepatitis doveo je do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 18 (1,4%) od 1281 bolesnika. Među 31 bolesnika s imunosno posredovanim hepatitisom medijan vremena do nastupa iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: 7 dana do 22,5 mjeseci), dok je medijan trajanja hepatitisa iznosio 2,3 mjeseca (raspon: 5 dana do 8,7 mjeseci). Dvadeset i sedam od 31 bolesnika (87,1%) s imunosno posredovanim hepatitisom primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 24 dana (raspon: 2 dana do 3,8 mjeseci). Do trenutka prekida prikupljanja podataka hepatitis se povukao u 12 (38,7%) od 31 bolesnika.

##### *Imunosno posredovane endokrinopatije*

Hipotireoza se javila u 87 (6,8%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 1 (<0,1%) bolesnika s hipotireozom 3. stupnja. Tri (0,2%) od 1281 bolesnika prekinula su liječenje cemiplimabom zbog hipotireoze. Među 87 bolesnika s hipotireozom medijan vremena do nastupa iznosio je 4,0 mjeseci (raspon: 15 dana do 18,9 mjeseci), a medijan trajanja 9,2 mjeseca (raspon: 1 dan do 37,1 mjesec). Do trenutka prekida prikupljanja podataka hipotireoza se povukla u 5 (5,7%) od 87 bolesnika.

Hipertireoza se javila u 39 (3,0%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 1 (<0,1%) bolesnika s hipertireozom 3. stupnja i 11 (0,9%) bolesnika s hipertireozom 2. stupnja. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje cemiplimabom zbog hipertireoze. Među 39 bolesnika s hipertireozom medijan vremena do nastupa iznosio je 1,9 mjeseci (raspon: 20 dana do 23,8 mjeseci) i medijan trajanja iznosio je 1,9 mjeseci (raspon: 9 dana do 32,7 mjeseci). Do trenutka prekida prikupljanja podataka hipertireoza se povukla u 22 (56,4%) od 39 bolesnika.

Tireoiditis se javio u 8 (0,6%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 4 (0,3%) bolesnika s tireoiditisom 2. stupnja. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje cemiplimabom zbog tireoiditisa. Do trenutka prekida prikupljanja podataka tireoiditis se povukao u 1 (12,5%) od

8 bolesnika.

Insuficijencija nadbubrežne žlijezde javila se u 6 (0,5%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 6 (0,5%) bolesnika s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde 3. stupnja. Jedan (< 0,1%) od 1281 bolesnika prekinuo je liječenje cemiplimabom zbog insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Među 6 bolesnika s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde medijan vremena do nastupa iznosio je 7,5 mjeseci (raspon: 4,2 mjeseca do 18,3 mjeseca) i medijan trajanja iznosio je 2,9 mjeseci (raspon: 22 dana do 6,1 mjesec). Dvoje od 6 bolesnika (33,3%) primilo je visoku dozu kortikosteroida. Do trenutka prekida prikupljanja podataka insuficijencija nadbubrežne žlijezde povukla se u 1 (16,7%) od 6 bolesnika.

Imunosno posredovan hipofizitis javio se u 7 (0,5%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 3 (0,2%) bolesnika s imunosno posredovanim hipofizitisom 3. stupnja. Jedan (< 0,1%) od 1281 bolesnika prekinuo je liječenje cemiplimabom zbog hipofizitisa. Među 7 bolesnika s hipofizitisom medijan vremena do nastupa iznosio je 7,4 mjeseca (raspon: 2,5 mjeseci do 10,4 mjeseci), a medijan trajanja 2,7 mjeseci (raspon: 9 dana do 34,9 mjeseci). Troje od 7 bolesnika (42,9%) primilo je visoku dozu kortikosteroida. Do trenutka prekida prikupljanja podataka hipofizitis se povukao u 1 (14,3%) od 7 bolesnika.

Šećerna bolest tipa 1 bez alternativne etiologije javila se u 1 (< 0,1%) od 1281 bolesnika (4. stupanj).

#### *Imunosno posredovane kožne nuspojave*

Imunosno posredovane kožne nuspojave javile su se u 24 (1,9%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 11 (0,9%) bolesnika s imunosno posredovanim kožnim nuspojavama 3. stupnja. Imunosno posredovane kožne nuspojave dovele su do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 3 (0,2%) od 1281 bolesnika. Među 24 bolesnika s imunosno posredovanim kožnim nuspojavama medijan vremena do nastupa iznosio je 2,0 mjeseci (raspon: 2 dana do 17,0 mjeseci), dok je medijan trajanja iznosio 2,9 mjeseci (raspon: 8 dana do 38,8 mjeseci). Sedamnaest od 24 bolesnika (70,8%) s imunosno posredovanim kožnim nuspojavama primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 10 dana (raspon: 1 dan do 2,9 mjeseci). Do trenutka prekida prikupljanja podataka kožna reakcija povukla se u 17 (70,8%) od 24 bolesnika.

#### *Imunosno posredovan nefritis*

Imunosno posredovan nefritis javio se u 9 (0,7%) od 1281 bolesnika liječenih cemiplimabom, uključujući 1 (< 0,1%) bolesnika s imunosno posredovanim nefritisom 5. stupnja i 1 (< 0,1%) bolesnika s imunosno posredovanim nefritisom 3. stupnja. Imunosno posredovan nefritis doveo je do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 2 (0,2%) od 1281 bolesnika. Među 9 bolesnika s imunosno posredovanim nefritisom medijan vremena do nastupa iznosio je 2,1 mjesec (raspon: 14 dana do 12,5 mjeseci), dok je medijan trajanja nefritisa iznosio 1,5 mjeseci (raspon: 9 dana do 5,5 mjeseci). Šest od 9 bolesnika (66,7%) s imunosno posredovanim nefritisom primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 18 dana (raspon: 3 dana do 1,3 mjeseca). Do trenutka prekida prikupljanja podataka nefritis se povukao u 7 (77,8%) od 9 bolesnika.

#### *Druge imunosno posredovane nuspojave*

Sljedeće klinički značajne imunosno posredovane nuspojave imale su incidenciju manju od 1% (osim ako nije drugačije navedeno) u 1281 bolesnika liječenih monoterapijom cemiplimabom. Događaji su bili 3. ili nižeg stupnja težine, osim ako nije drugačije navedeno:

**Poremećaji živčanog sustava:** aseptički meningitis, paraneoplastični encefalomijelitis (5. stupnja), kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija, encefalitis, miastenija gravis, periferna neuropatija<sup>a</sup>

**Srčani poremećaji:** miokarditis<sup>b</sup> (5. stupnja), perikarditis<sup>c</sup>

**Poremećaji imunosnog sustava:** imunoska trombocitopenija

**Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:** artralgija (1,2%), artritis<sup>d</sup>, mišićna slabost, mialgija, miozitis<sup>e</sup> (4. stupnja), reumatska polimialgija, Sjögrenov sindrom

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva:** pruritus

**Poremećaji oka:** keratitis, uveitis<sup>f</sup> (4. stupnja)

**Poremećaji probavnog sustava:** stomatitis, imunosno posredovan gastritis, pankreatitis (4. stupanj)

- a. uključuje neuritis, perifernu neuropatiju, perifernu senzoričku neuropatiju i polineuropatiju
- b. uključuje autoimuni miokarditis, imunosno posredovan miokarditis i miokarditis
- c. uključuje autoimuni perikarditis i perikarditis
- d. uključuje artritis, imunosno posredovan artritis i poliartritis
- e. uključuje miozitis i dermatomiozitis
- f. prijavljen u kliničkim ispitivanjima izvan objedinjenog skupa podataka

Sljedeće dodatne imunosno posredovane nuspojave opažene su u bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju u kliničkim ispitivanjima: vaskulitis, Guillain-Barréov sindrom, upala središnjeg živčanog sustava i meningitis (4. stupnja) te je svaka od njih imala učestalost „rijetko”.

*Učinci skupine inhibitora kontrolnih točaka imunosnog sustava*

Tijekom liječenja drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunosnog sustava zabilježeni su slučajevi sljedećih nuspojava, a koji se mogu pojaviti i tijekom liječenja cemiplimabom: celijakija, egzokrina insuficijencija gušterače.

#### Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju javile su se u 94 (7,3%) od 1281 bolesnika liječenih monoterapijom cemiplimabom, uključujući 2 (0,2%) bolesnika s reakcijom na infuziju 3. ili 4. stupnja. Reakcija na infuziju dovela je do trajnog prekida liječenja cemiplimabom u 1 (< 0,1%) bolesnika. Česti simptomi reakcije na infuziju uključuju mučninu, pireksiju i povraćanje. Devedeset i tri (98,9%) od 94 bolesnika se do trenutka prekida prikupljanja podataka oporavilo od reakcije na infuziju.

#### Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, cemiplimab može imati imunogeno djelovanje. U kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala 1029 bolesnika liječenih cemiplimabom 2,1% bolesnika razvilo je protutijela tijekom liječenja, a približno 0,3% bolesnika imalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela. Nisu opažena neutralizirajuća protutijela. Nije bilo dokaza promjena u farmakokinetičkom ili sigurnosnom profilu kod razvoja protutijela na cemiplimab.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori PD-1/PD-L1 (receptora programirane stanične smrti 1/liganda receptora 1), ATK oznaka: L01FF06.

#### Mehanizam djelovanja

Cemiplimab je potpuno humano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo, koje se vezuje za receptor programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed cell death-1*, PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Vezivanje PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2, koji se eksprimiraju na antigen-prezentirajućim stanicama, a mogu se eksprimirati i na tumorskim stanicama i/ili drugim stanicama u tumorskom mikrookruženju, dovodi do inhibicije funkcije T-stanica, kao što

su proliferacija, lučenje citokina i citotoksična aktivnost. Cemiplimab potencira T-stanične odgovore, uključujući protutumorske odgovore, tako što blokira vezivanje PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### CSCC

#### Uznappedovali CSCC

Djelotvornost i sigurnost cemiplimaba u bolesnika s metastatskim (metastaze u limfnim čvorovima ili udaljene metastaze) ili lokalno uznappedovalim planocelularnim karcinomom kože koji nisu bili kandidati za kurativno kirurško liječenje ili kurativnu radioterapiju ispitivale su se u kliničkom ispitivanju R2810-ONC-1540 (ispitivanje 1540). Ispitivanje 1540 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 2, koje je obuhvatilo 193 bolesnika s metastatskim ili lokalno uznappedovalim planocelularnim karcinomom kože, podijeljena u skupine 1 – 3, i u kojem je objedinjeni medijan praćenja iznosio ukupno 15,7 mjeseci. Medijan trajanja praćenja bio je 18,5 mjeseci u skupini bolesnika s metastatskim planocelularnim karcinomom kože liječenih dozom od 3 mg/kg svaka 2 tjedna (skupina 1), 15,5 mjeseci u skupini bolesnika s lokalno uznappedovalim planocelularnim karcinomom kože liječenih dozom od 3 mg/kg svaka 2 tjedna (skupina 2) te 17,3 mjeseci u skupini bolesnika s metastatskim planocelularnim karcinomom kože liječenih dozom od 350 mg svaka 3 tjedna (skupina 3). U dodatnoj kohorti koja je uključivala 165 bolesnika s uznappedovalim planocelularnim karcinomom kože (metastatskim i lokalno uznappedovalim) liječena dozom od 350 mg svaka 3 tjedna medijan trajanja praćenja iznosio je 8,7 mjeseci (skupina 6).

U ispitivanju se nisu uključivali bolesnici koji su imali bilo što od sljedećega: autoimunu bolest koja je zahtijevala sistemsku terapiju imunosupresivima unutar 5 godina, presađivanje solidnog organa u anamnezi, pneumonitis unutar proteklih 5 godina, prethodno liječenje inhibitorima PD-1/PD-L1 ili drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunskog sustava, aktivnu infekciju koja zahtijeva liječenje, uključujući poznatu infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili aktivnu infekciju virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL), moždane metastaze ili funkcionalni ECOG (Istočna kooperativna onkološka skupina [engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*]) status  $\geq 2$ .

U ispitivanju 1540 bolesnici su primali cemiplimab intravenskim putem do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili završetka planiranog liječenja [3 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 96 tjedana (skupine 1 i 2) ili 350 mg svaka 3 tjedna tijekom 54 tjedna (skupina 3)]. Ako su bolesnici s lokalno uznappedovalom bolešću ostvarili dovoljno dobar odgovor na liječenje, mogli su se podvrgnuti kurativnom kirurškom zahvatu. Tumorski se odgovor ocjenjivao svakih 8 ili 9 tjedana (za bolesnike koji su primali dozu od 3 mg/kg svaka 2 tjedna odnosno 350 mg svaka 3 tjedna). Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju 1540 bila je potvrđena stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema neovisnoj središnjoj ocjeni. Za bolesnike s metastatskim planocelularnim karcinomom kože i bez vidljivih ciljnih lezija na površini kože ORR se utvrđivao na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1). Za bolesnike s vidljivim ciljnim lezijama na površini kože (lokalno uznappedovali ili metastatski planocelularni karcinom kože) ORR se utvrđivao na temelju objedinjene mjere ishoda koja je uključivala neovisnu središnju ocjenu radioloških podataka (RECIST 1.1) i digitalnih medicinskih fotografija (kriteriji SZO-a). Ključna sekundarna mjera ishoda bila je trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) prema neovisnoj središnjoj ocjeni. Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su ORR i DOR prema ocjeni ispitivača, preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema neovisnoj središnjoj ocjeni i ocjeni ispitivača, ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), stopu potpunog odgovora (engl. *complete response rate*, CR) prema neovisnoj središnjoj ocjeni i promjenu rezultata za ishode koje prijavljuju bolesnici prema upitniku o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka Core 30 (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30*, EORTC QLQ-C30).

U analizi djelotvornosti u ispitivanju 1540 sa 193 bolesnika s uznapredovalim planocelularnim karcinomom kože iz skupina 1 do 3, njih 115 imalo je metastatski, a njih 78 lokalno uznapredovali planocelularni karcinom kože. Medijan dobi bolesnika iznosio je 72 godine (raspon: 38 do 96 godina): 78 (40,4%) bolesnika imalo je 75 ili više godina, 66 bolesnika (34,2%) bilo je u dobi od 65 do manje od 75 godina, dok je 49 bolesnika (25,4%) bilo mlađe od 65 godina. Ukupno 161 (83,4%) bolesnik bio je muškarac, 187 (96,9%) bolesnika bili su bijelci, a funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (44,6%) odnosno 1 (55,4%). Trideset i tri cijela sedam posto (33,7%) bolesnika prethodno je primilo najmanje 1 sistemsku terapiju za rak, njih 81,3% prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu zbog raka, a njih 67,9% prethodno je primilo radioterapiju. Među bolesnicima s metastatskim planocelularnim karcinomom kože, njih 76,5% imalo je udaljene metastaze, dok je njih 22,6% imalo samo metastaze u limfnim čvorovima.

Rezultati za djelotvornost temeljeni na konačnoj analizi u ispitivanju 1540 u skupinama 1 do 3 prikazani su u tablici 3.

**Tablica 3: Rezultati za djelotvornost – ispitivanje 1540 – metastatski planocelularni karcinom kože prema doziranju, lokalno uznapredovali planocelularni karcinom kože**

Mjere ishoda djelotvornosti	Metastatski planocelularni karcinom kože Cemiplimab: 3 mg/kg svaka 2 tjedna (1. skupina) (N = 59)  ICR	Lokalno uznapredovali planocelularni karcinom kože Cemiplimab: 3 mg/kg svaka 2 tjedna (2. skupina) (N = 78)  ICR	Metastatski planocelularni karcinom kože Cemiplimab: 350 mg svaka 3 tjedna (3. skupina) (N = 56)  ICR
<b>Potvrđena stopa objektivnog odgovora (ORR)<sup>a</sup></b>			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
95% CI za ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Potpun odgovor <sup>b</sup>	20,3%	12,8%	19,6%
Djelomičan odgovor	30,5%	32,1%	26,8%
Stabilna bolest	15,3%	34,6%	14,3%
Progresivna bolest	16,9%	12,8%	25,0%
<b>Trajanje odgovora</b>			
Medijan <sup>c</sup> (mjeseci) (95% CI)	ND (20,7; NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Raspon (mjeseci)	2,8 – 38,9	1,9 – 54,6	4,2 – 46,3
Bolesnici u kojih je odgovor trajao ≥ 6 mjeseci, %	93,3%	88,6%	96,2%
<b>Vrijeme do odgovora (engl. <i>time to response</i>, TTR)</b>			
Medijan (mjeseci) raspon (min.:maks.)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)<sup>a, c</sup></b>			
6 mjeseci (95% CI)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 mjeseci (95% CI)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
<b>Ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i>, OS)<sup>a, c</sup></b>			
12 mjeseci (95% CI)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; ICR (engl. *Independent Central Review*): neovisna središnja

ocjena; ND: nije dosegnuto; NE: neocjenjivo;

- a. Medijan trajanja praćenja iznosio je 18,5 mjeseci u skupini 1, 15,5 mjeseci u skupini 2 i 17,3 mjeseca u skupini 3.
- b. Uključuje samo bolesnike kod kojih je došlo do potpunog zacjeljivanja prethodnih kožnih lezija; bolesnici s lokalno uznapredovalim planocelularnim karcinomom kože u ispitivanju 1540 morali su se podvrgnuti biopsiji da bi se potvrdio potpun odgovor.
- c. Na temelju procjena prema Kaplan Meieru.

### Djelotvornost i status ekspresije PD-L1

Klinička aktivnost opažena je neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1.

### Adjuvantno liječenje visokorizičnog CSCC-a

Djelotvornost cemiplimaba procijenjena je za adjuvantno liječenje bolesnika sa CSCC-om s visokim rizikom od recidiva nakon kirurškog zahvata, nakon kojeg je uslijedila radioterapija u ispitivanju C-POST, randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3. Sudionici u ispitivanju imali su visok rizik od recidiva zbog nodalnih značajki bolesti (ekstrakapsularno širenje ili  $\geq 3$  zahvaćena limfna čvora) i/ili nenodalnih značajki bolesti (tranzitne metastaze, T4 lezije, perineuralne invazije ili lokalno recidivirajući tumor uz  $\geq 1$  dodatnu nepovoljnu karakteristiku), te su završili adjuvantnu radioterapiju unutar 2 do 10 tjedana od randomizacije.

Ispitivanje nije uključilo bolesnike s autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju imunosupresivima unutar 5 godina, bolesnike s anamnezom transplantacije solidnog organa, bolesnike s anamnezom transplantacije alogenih ili autolognih matičnih stanica, bolesnike s infekcijom HIV-om, hepatitisom B ili hepatitisom C koje nisu pod kontrolom, ili one s funkcionalnim ECOG statusom  $\geq 2$ . Bolesnici s KLL-om mogli su sudjelovati ako nisu zahtijevali sistemsku terapiju za KLL unutar 6 mjeseci.

U ispitivanju C-POST, 415 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 na cemiplimab (N=209) ili placebo (N=206). U 1. dijelu, 334 bolesnika su raspoređena za primanje 350 mg cemiplimaba (N=171) ili placeba (N=163) intravenski svaka 3 tjedna tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi 700 mg cemiplimaba ili placeba intravenski svakih 6 tjedana tijekom dodatnih 36 tjedana. Preostali 81 bolesnik raspoređen je za primanje 350 mg cemiplimaba (N=38) ili placeba (N=43) intravenski svaka 3 tjedna tijekom najviše 48 tjedana. Liječenje se provodilo do recidiva bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili do trajanja od 48 tjedana.

U 2. dijelu ispitivanja, koji je bio otvoren i neobavezan, bolesnici koji su imali recidiv bolesti u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja i koji su bili u placebo skupini, imali su mogućnost naknadnog liječenja cemiplimabom u dozi od 350 mg intravenski svaka 3 tjedna. Bolesnici koji su imali recidiv bolesti  $\geq 3$  mjeseca nakon završetka 48 tjedana planiranog liječenja cemiplimabom i koji su bili u skupini liječenoj cemiplimabom imali su mogućnost primanja cemiplimaba u dozi od 350 mg intravenski svaka 3 tjedna. Bolesnici su se u 2. dijelu mogli liječiti do 96 tjedana.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) definirano kao vrijeme od randomizacije do prvog dokumentiranog recidiva bolesti prema procjeni ispitivača ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Radiološke procjene su provedene na kraju svakog 12-tjednog ciklusa tijekom 48 tjedana. Tijekom razdoblja praćenja snimanje se obavljalo svaka 4 mjeseca tijekom prve 2 godine planiranog praćenja, te nakon toga svakih 6 mjeseci do recidiva.

Karakteristike ispitivane populacije bile su: medijan dobi od 71 godine (raspon: 33 do 95); 83,9% muškaraca; 91,1% bijelaca, 3,1% Azijata; 63,6% imalo je ECOG PS 0 i 36,4% imalo ECOG PS 1. Lokacija tumora bila je glava i vrat (engl. *head and neck*, HN) u 82,7%, a izvan HN-a u 17,3% bolesnika. Značajke visokog rizika bile su nodalne u 58,3% bolesnika, a isključivo nenodalne u 41,7% bolesnika.

Rezultati djelotvornosti za ispitivanje C-POST prikazani su u Tablici 4 i Slici 1.

**Tablica 4: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje C-POST kod visokorizičnog CSCC u uvjetima adjuvantnog liječenja - primarna analiza**

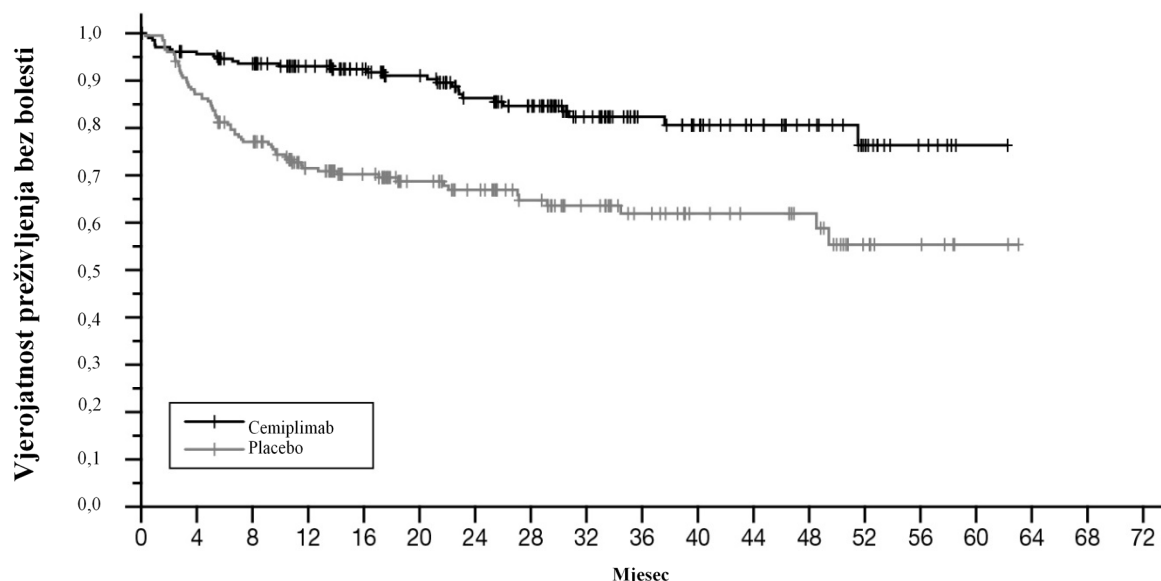
Mjere ishoda za djelotvornost <sup>a</sup>	Cemiplimab	Placebo
	N = 209	N = 206
<b>Preživljavanje bez bolesti (DFS)</b>		
Broj događaja, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Recidivi bolesti, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Smrtni ishodi, n (%) <sup>b</sup>	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Medijan (95% CI) u mjesecima <sup>c</sup>	NR (NE; NE)	49,4 (48,5; NE)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>d</sup>	0,32 (0,20; 0,51)	
p-vrijednost <sup>e</sup>	<0,0001	

CI: interval pouzdanosti; NE: neocjenjivo (engl. *not evaluable*); NR: nije dosegnuto (engl. *not reached*) (prekid prikupljanja podataka – 4. listopada 2024.)

- a. Medijan trajanja praćenja: cemiplimab: 24,5 mjeseci; placebo: 23,8 mjeseci
- b. Smrtni slučajevi koji su se računali kao DFS događaji prema procjeni ispitivača; ne uključuje smrtne slučajeve u bolesnika koji su prethodno imali recidiv bolesti
- c. Na temelju procjena prema Kaplan-Meier metodi
- d. Na temelju stratificiranog modela proporcionalnih hazarda
- e. Na temelju p-vrijednosti dvostranog testa

U vrijeme ažurirane analize (prekid prikupljanja podataka 7. travnja 2025.), prijavljeno je 29 (13,9%) DFS događaja u skupini koja je primala cemiplimab i 68 (33,0%) DFS događaja u skupini koja je primala placebo, uz medijan praćenja od 31 mjesec u skupini koja je primala cemiplimab i 30 mjeseci u skupini koja je primala placebo (HR 0,35; 95% CI 0,23; 0,55). Rezultati ukupnog preživljenja (OS) nisu bili gotovi u vrijeme unaprijed određene primarne analize.

**Slika 1: DFS u ispitivanju C-POST kod visokorizičnog CSCC-a u uvjetima adjuvantnog liječenja – ažurirana analiza<sup>a</sup>**



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

<sup>a</sup>. Temeljeno na ažuriranoj analizi OS-a (prekid prikupljanja podataka 7. travnja 2025.)

### Karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC)

Djelotvornost i sigurnost cemiplimaba ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom, nerandomiziranom ispitivanju 1620 u bolesnika s lokalno uznapredovalim (laBCC) ili metastatskim (mBCC) BCC-om u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom terapije inhibitorom Hedgehog puta, koji nisu podnosili prethodnu terapiju inhibitorom Hedgehog puta ili kojima je stabilna bolest bila najbolje što se postiglo nakon 9 mjeseci terapije inhibitorom Hedgehog puta (ne uključujući prekid liječenja). Ispitivanje nije uključilo bolesnike s autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju imunosupresivima unutar 5 godina, bolesnike koji su prethodno bili podvrgnuti transplantaciji solidnog organa, bolesnike prethodno liječene inhibitorom PD-1/PD-L1 ili drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunskog sustava, bolesnike s infekcijom HIV-om, hepatitisom B ili hepatitisom C ili one s funkcionalnim ECOG statusom  $\geq 2$ .

Bolesnici su primali cemiplimab od 350 mg intravenskim putem svaka 3 tjedna tijekom 5 ciklusa od 9 tjedana nakon čega su slijedila 4 ciklusa od 12 tjedana do 93 tjedna liječenja. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili završetka planiranog liječenja. Procjene tumora obavljale su se svakih 9 tjedana od 1. do 5. ciklusa i svakih 12 tjedana od 6. do 9. ciklusa. Glavne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i DOR prema neovisnoj središnjoj ocjeni. Sekundarni ishodi za djelotvornost uključivali su ORR i DOR prema procjeni ispitivača, PFS, OS, potpun odgovor prema neovisnoj središnjoj ocjeni i vrijeme do odgovora. Za bolesnike s mBCC-om bez vidljivih ciljnih lezija na površini kože ORR se utvrđivao u skladu s kriterijima RECIST 1.1. Kod bolesnika s vidljivim ciljnim lezijama na površini kože (laBCC i mBCC), ORR se utvrđivao na temelju objedinjene mjere ishoda koja je uključivala neovisne središnje ocjene radioloških podataka (RECIST 1.1) i digitalnih medicinskih fotografija (kriteriji SZO-a).

Ukupno je 138 bolesnika s uznapredovalim BCC-om bilo uključeno u analizu podataka o djelotvornosti iz ispitivanja 1620: 84 bolesnika s laBCC-om i 54 bolesnika s mBCC-om.

U skupini s laBCC-om medijan dobi iznosio je 70,0 godina (raspon: 42 do 89): 31 (37%) bolesnik imao je < 65 godina dok su 53 (63%) bolesnika imala 65 ili više godina. Ukupno su njih 56 (67%) bili muškarci te 57 (68%) bijelci, a funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (61%) odnosno 1 (39%). Osamdeset tri posto (83%) bolesnika prethodno je bilo na najmanje 1 kirurškom zahvatu povezanom s karcinomom, a 35% bolesnika prethodno je bilo na > 3 kirurška zahvata povezana s karcinomom

(medijan: 3,0 kirurška zahvata, raspon: 1 do 43), dok je 50% bolesnika prethodno bilo podvrgnuto najmanje 1 radioterapiji (RT) za liječenje karcinoma (medijan: 1,0 RT, raspon: 1 do 6).

U skupini s mBCC-om medijan dobi iznosio je 63,5 godina (raspon: 38 do 90): 27 (50%) bolesnika imalo je <65 godina, a 27 (50%) njih je imalo 65 ili više godina. Ukupno su njih 38 (70%) bili muškarci, a 47 (87%) bijelci, dok je funkcionalni ECOG status iznosio 0 (67%) odnosno 1 (33%). Osamdeset i pet posto (85%) bolesnika prethodno je bilo na najmanje 1 kirurškom zahvatu povezanom s karcinomom te je 28% bolesnika prethodno bilo na >3 kirurška zahvata povezana s karcinomom (medijan: 2,0 kirurška zahvata, raspon: 1 do 8), dok je 59% bolesnika prethodno bilo podvrgnuto najmanje 1 radioterapiji (RT) za liječenje karcinoma (medijan: 1,0 RT, raspon: 1 do 4).

Svih 138 bolesnika prethodno je bilo liječeno inhibitorom Hedgehog puta, dok je 12% (16/138) bolesnika bilo prethodno liječeno vismodegibom i sonidegibom (kao zasebnim linijama terapije). Od 84 bolesnika s laBCC-om, 71% (60/84) prekinulo je terapiju inhibitorom Hedgehog puta zbog progresije bolesti, 38% (32/84) bolesnika prekinulo je terapiju inhibitorom Hedgehog puta zbog nepodnošenja terapije, dok je 2% (2/84) njih prekinulo terapiju samo zbog izostanka odgovora. Od 54 bolesnika s mBCC-om, 76% (41/54) prekinulo je terapiju inhibitorom Hedgehog puta zbog progresije bolesti, 33% (18/54) bolesnika prekinulo je terapiju inhibitorom Hedgehog puta zbog nepodnošenja terapije, dok je 6% (3/54) njih prekinulo terapiju samo zbog izostanka odgovora. Ispitivači su mogli odabrati više od jednog razloga za prekid prethodne terapije inhibitorom Hedgehog puta u pojedinog bolesnika.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u tablici 5.

**Tablica 5: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju 1620 kod lokalno uznapredovalog i metastatskog karcinoma bazalnih stanica**

Mjere ishoda za djelotvornost	laBCC cemiplimab 350 mg svaka 3 tjedna	mBCC cemiplimab 350 mg svaka 3 tjedna
	N = 84	N = 54
	ICR	ICR
<b>Najbolji ukupni odgovor<sup>a, b, c</sup></b>		
Stopa objektivnog odgovora (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	12 (22,2%) (12,0; 35,6)
Stopa potpunog odgovora <sup>d</sup> (95% CI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Stopa djelomičnog odgovora	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Stopa progresivne bolesti	9 (10,7%)	16 (29,6%)
<b>Trajanje odgovora</b>	N = 27 bolesnika s odgovorom na terapiju	N = 12 bolesnika s odgovorom na terapiju
Medijan <sup>e</sup> (mjeseci) (95% CI)	ND (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Raspon (zabilježen) (mjeseci)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Bolesnici s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci, % <sup>e</sup> (95% CI)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (100; 100)
<b>Vrijeme do odgovora</b>	N = 27 bolesnika s odgovorom na terapiju	N = 12 bolesnika s odgovorom na terapiju
Medijan (mjeseci) (Raspon)	4,3 (2,1 – 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

CI: interval pouzdanosti; +: Označava da je pri zadnjoj procjeni odgovor još bio u tijeku; ICR (engl. *Independent Central Review*): neovisna središnja ocjena; ND: nije dosegnuto; NE: neocjenjivo

a. Medijan trajanja praćenja: laBCC: 15,9 mjeseci, mBCC: 8,4 mjeseci.

b. Uključuje 2 bolesnika s laBCC-om koja su zadovoljila kriterije za uključivanje samo na temelju rezultata „Stabilna bolest najbolje je što se postiglo nakon 9 mjeseci terapije inhibitorom Hedgehog puta”. Rezultati za najbolji ukupni odgovor prema neovisnoj središnjoj ocjeni bili su stabilna bolest za 1 bolesnika i neocjenjivo za 1 bolesnika.

c. Uključuje 3 bolesnika s mBCC-om koji su ispunili kriterije za uključivanje samo na temelju rezultata „Stabilna bolest najbolje je što se postiglo nakon 9 mjeseci terapije inhibitorom Hedgehog puta”. Rezultati za najbolji ukupni odgovor prema ICR bili su djelomičan odgovor za 1 bolesnika i stabilna

- d. bolest za 2 bolesnika.
- d. Bolesnicima s lokalno uznapredovalim BCC-om u ispitivanju 1620 bila je potrebna biopsija kako bi bio potvrđen potpuni odgovor.
- e. Na temelju procjena prema Kaplan Meieru.

### Djelotvornost i status PD-L1

Opažena je klinička aktivnost bez obzira na status tumorske ekspresije PD-L1.

### NSCLC

#### *Prva linija liječenja NSCLC-a cemiplimabom u monoterapiji*

Djelotvornost i sigurnost cemiplimaba ocijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju 1624 u usporedbi s dvojnog kemoterapijom na bazi platine u bolesnika s lokalno uznapredovalim NSCLC-om koji nisu bili kandidati za definitivnu kemoradioterapiju ili bolesnika s metastatskim NSCLC-om koji su imali tumorsku ekspresiju PD-L1  $\geq 50$  % utvrđenu testom PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Bilo je uključeno ukupno 710 bolesnika.

Ispitivanje nije uključilo bolesnike s genomskim tumorskim aberacijama EGFR-a, ALK-a ili ROS1, funkcionalnim ECOG statusom  $\geq 2$ , medicinskim stanjima koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju, nekontroliranom infekcijom virusom hepatitisa B ili hepatitisa C ili HIV, intersticijskom bolesti pluća u anamnezi, bolesnike koji nikad nisu pušili ili koji su imali autoimunu bolest koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije početka liječenja. Bilo je dozvoljeno liječenje metastaza u mozgu i bolesnici su se mogli uključiti u ispitivanje ako su bili odgovarajuće liječeni i neurološki se vratili na početne vrijednosti najmanje 2 tjedna prije randomizacije. Nije bila potrebna radiološka potvrda stabilnosti ili odgovora.

Randomizacija bolesnika bila je stratificirana prema histološkim značajkama (neplanocelularni naspram planocelularnog) i geografskom području (Europa, Azija ili ostatak svijeta). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje cemiplimaba u dozi od 350 mg intravenskim putem svaka 3 tjedna do 108 tjedana ili jednog od sljedećih režima dvojne kemoterapije na bazi platine prema odabiru ispitivača tijekom 4 do 6 ciklusa: paklitaksel + cisplatin ili karboplatin; gemcitabin + cisplatin ili karboplatin; ili pemetreksed + cisplatin ili karboplatin, nakon čega je slijedila neobavezna terapija održavanja pemetreksedom (ovaj režim nije bio preporučen bolesnicima s planocelularnim NSCLC-om).

Liječenje cemiplimabom nastavljeno je do progresije bolesti definirane prema kriterijima RECIST 1.1, neprihvatljive toksičnosti ili do 108 tjedana. Bolesnici u kojih je tijekom liječenja cemiplimabom nastupila progresija bolesti definirana kriterijima RECIST 1.1, koju je utvrdilo nezavisno povjerenstvo za procjenu, smjeli su nastaviti liječenje cemiplimabom, uz dodatak 4 ciklusa kemoterapije specifične za histološke značajke bolesti, sve dok nije utvrđena daljnja progresija. Bolesnici u kojih je tijekom liječenja kemoterapijom nastupila progresija bolesti definirana kriterijima RECIST 1.1, koju je utvrdilo nezavisno povjerenstvo za procjenu, smjeli su nastaviti liječenje cemiplimabom do daljnje progresije, neprihvatljive toksičnosti ili do 108 tjedana. Od 203 bolesnika randomizirana za primanje kemoterapije u kojih je nastupila progresija bolesti definirana kriterijima RECIST 1.1, koju je utvrdilo nezavisno povjerenstvo za procjenu, 150 (73,9%) bolesnika prešlo je na liječenje cemiplimabom. Procjena statusa tumora obavljala se svakih 9 tjedana. Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni zaslijepljenog nezavisnog povjerenstva za procjenu primjenom kriterija RECIST 1.1. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je stopa objektivnog odgovora (ORR).

Početne značajke 710 bolesnika bile su: medijan dobi od 63 godine (45% bolesnika imalo je 65 ili više godina), 85% muškaraca, 86% bijelaca, funkcionalni ECOG status od 0 i 1 u 27% odnosno 73% bolesnika te 12% bolesnika s metastazama u mozgu u anamnezi. Značajke bolesti bile su lokalno uznapredovala (16%), metastatska (84%), planocelularna (44%) i neplanocelularna bolest (56%).

Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a kod bolesnika randomiziranih za primanje cemiplimaba u usporedbi s onima liječenima kemoterapijom.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u tablici 6, na slici 2 i slici 3.

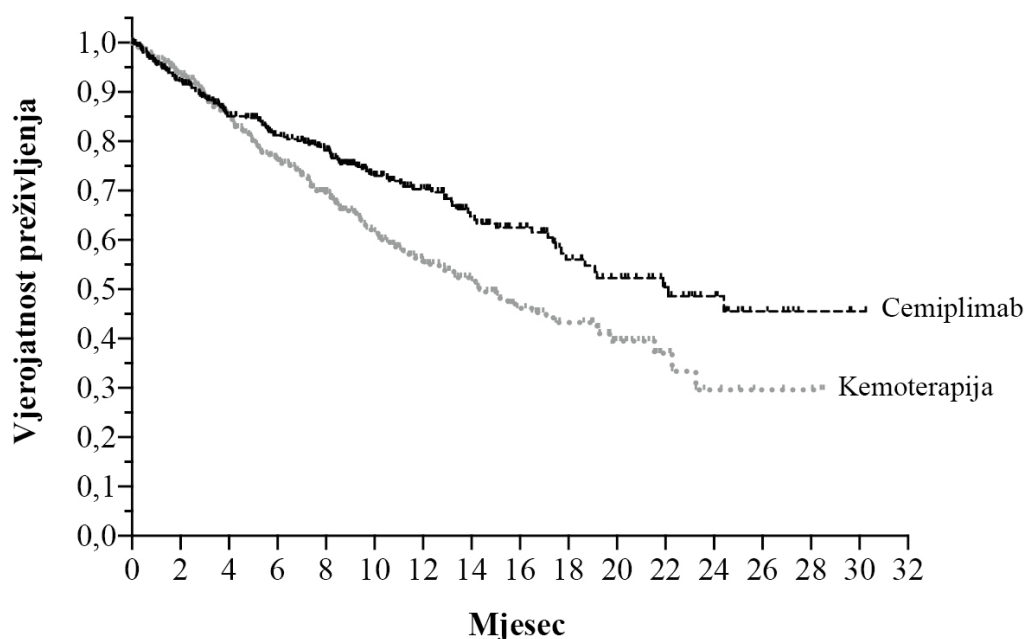
**Tablica 6: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja 1624 kod raka pluća nemalih stanica**

Mjere ishoda za djelotvornost <sup>a</sup>	Cemiplimab 350 mg svaka 3 tjedna N = 356	Kemoterapija N = 354
<b>Ukupno preživljenje (OS)</b>		
Smrtni ishodi (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Medijan u mjesecima (95% CI) <sup>b</sup>	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>c</sup>	0,68 (0,53; 0,87)	
p-vrijednost <sup>d</sup>	0,0022	
Stopa ukupnog preživljenja u 12. mjesecu (95% CI) <sup>b</sup>	70% (64, 75)	56% (49, 62)
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)</b>		
Broj događaja (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Medijan u mjesecima (95% CI) <sup>b</sup>	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>c</sup>	0,59 (0,49; 0,72)	
Stopa preživljenja bez progresije bolesti u 12. mjesecu (95% CI) <sup>b</sup>	38% (32, 44)	7% (4, 11)
<b>Stopa objektivnog odgovora (%)<sup>e</sup></b>		
Stopa objektivnog odgovora (95% CI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Stopa potpunog odgovora	3,1	0,8
Stopa djelomičnog odgovora	33,4	19,8
Trajanje odgovora	N = 130 bolesnika s odgovorom na terapiju	N = 73 bolesnika s odgovorom na terapiju
Medijan (mjeseci) <sup>b</sup>	21,0	6,0
Raspon (mjeseci)	(1,9+; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Bolesnici s opaženim trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci, %	69%	41%

CI: interval pouzdanosti; NE: neocjenjivo; +: Odgovor u tijeku

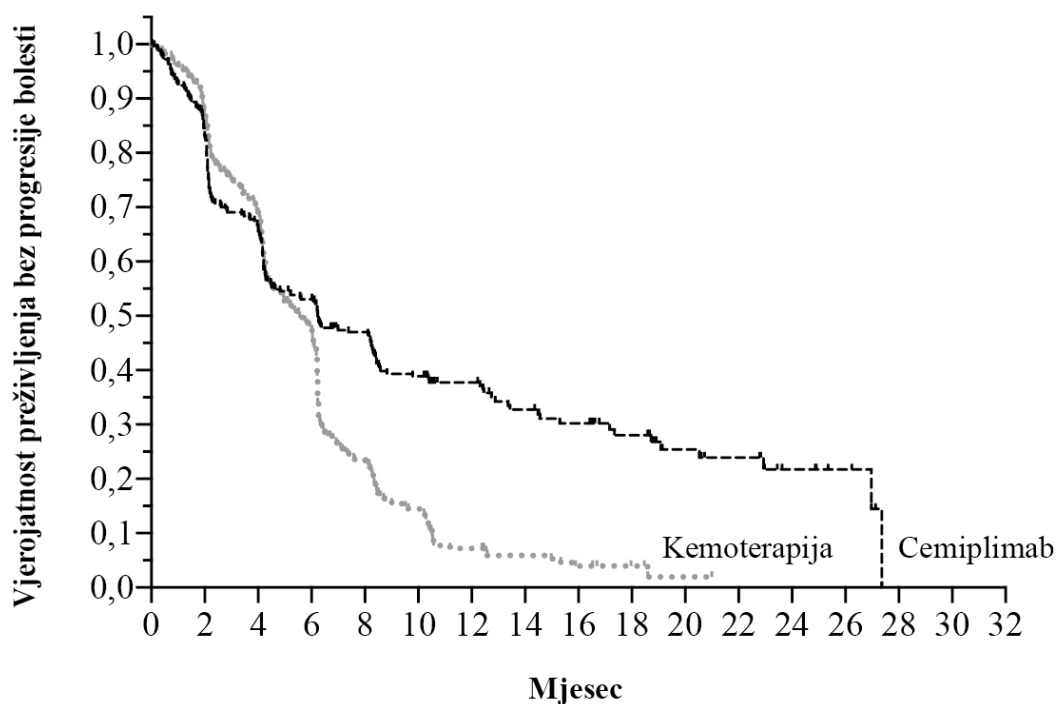
- a. Medijan trajanja praćenja: cemiplimab: 13,1 mjesec; kemoterapija: 13,1 mjesec
- b. Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru
- c. Na temelju stratificiranog modela proporcionalnih hazarda
- d. Na temelju p-vrijednosti dvostranog testa
- e. Na temelju egzaktnog intervala pouzdanosti izračunatog Clopper-Pearsonovom metodom

**Slika 2: OS u ispitivanju 1624 kod NSCLC-a**



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Cemiplimab	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
Kemoterapija	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

**Slika 3: PFS u ispitivanju 1624 kod NSCLC-a**



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Cemiplimab	356	278	202	149	115	77	61	42	34	26	17	13	7	4	0	0	0
Kemoterapija	354	280	204	135	58	30	13	9	6	3	1	0	0	0	0	0	0

## *Prva linija liječenja NSCLC-a cemiplimabom u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine*

Djelotvornost i sigurnost cemiplimaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine procijenjene su u ispitivanju 16113, randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju na 466 bolesnika s lokalno uznapredovalim NSCLC-om koji nisu bili kandidati za definitivnu kemoradioterapiju ili s metastatskim NSCLC-om, bez obzira na status tumorske ekspresije PD-L1 i koji prethodno nisu primali sistemsko liječenje metastatskog NSCLC-a. Testiranje genomskih tumorskih aberacija osim EGFR, ALK ili ROS1 nije bilo obavezno za uključivanje u ispitivanje 16113.

Bolesnici s genomskim tumorskim aberacijama EGFR-a, ALK-a ili ROS1, medicinskim stanjem koje zahtijeva sistemsku imunosupresiju, aktivnom infekcijom hepatitisom B ili hepatitisom C, nekontroliranom HIV ili trenutnom ili nedavnom autoimunom bolešću koja zahtijeva sistemsku terapiju nisu bili podobni za uključivanje. Bolesnici s poviješću metastaza na mozgu bili su podobni ako su bili adekvatno liječeni i ako su se neurološki vratili na početnu vrijednost najmanje 2 tjedna prije randomizacije. Radiološka potvrda stabilnosti ili odgovora nije bila potrebna.

Randomizacija je stratificirana prema histologiji (neskvamozni naspram skvamozni) i ekspresiji PD-L1 (< 1% naspram 1% do 49% naspram  $\geq 50\%$ ) prema testu VENTANA PD-L1 (SP263). Bolesnici su randomizirani (2:1) da primaju ili cemiplimab 350 mg intravenski svaka 3 tjedna tijekom 108 tjedana u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa ili placebo intravenski svaka 3 tjedna tijekom 108 tjedana u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa.

Liječenje cemiplimabom ili placebo nastavljen je do progresije bolesti definirane prema kriterijima RECIST 1.1, neprihvatljive toksičnosti ili do 108 tjedana. Liječenje kemoterapijom provodilo se tijekom 4 ciklusa nakon čega je slijedilo održavanje pemetreksedom prema kliničkim indikacijama ili do progresije bolesti definirane prema kriterijima RECIST 1.1 ili neprihvatljive toksičnosti. Kemoterapija u ispitivanju 16113 sastojala se od karboplatina ili cisplatina u kombinaciji s paklitakselom ili pemetreksedom uz obaveznu terapiju održavanja pemetreksedom po režimu doziranja. Procjena statusa tumora obavljena je svakih 9 tjedana počevši od 9. tjedna tijekom 1. godine i svakih 12 tjedana počevši od 55. tjedna tijekom 2. godine. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je ukupno preživljenje (OS). Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost prema ocjeni zaslijepljenog nezavisnog povjerenstva za procjenu primjenom kriterija RECIST 1.1 bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i stopa objektivnog odgovora (ORR).

Među 466 bolesnika, 327 (70%) imalo je tumore s ekspresijom PD-L1 ( $u \geq 1\%$  tumorskih stanica). Od toga je 217 bolesnika bilo u skupini koja je primala cemiplimab i kemoterapiju, a 110 bolesnika bilo je u skupini koja je primala placebo i kemoterapiju. Početne karakteristike 327 bolesnika s tumorima koji ekspresiraju PD-L1 u  $\geq 1\%$  tumorskih stanica bile su: medijan dobi 62 godine (38% imalo je 65 ili više godina), 83% muškarci, 87% bijelci, ECOG rezultat 0 i 1 u 16% odnosno 83% i 6% s metastazama u mozgu u povijesti bolesti; 51% bolesnika bili su trenutni pušači, 34% su bili pušači u prošlosti, a 15% nikada nije pušilo (manje od 100 cigareta u životu). Karakteristike bolesti bile su lokalno uznapredovale (14%), metastatske (86%), skvamozna histologija (45%) i neskvamozna histologija (55%).

U primarnoj analizi u ukupnoj populaciji s medijanom vremena praćenja od 16,4 mjeseca, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a za bolesnike randomizirane na cemiplimab u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s placebo u kombinaciji s kemoterapijom.

Rezultati djelotvornosti u bolesnika čiji je tumor imao ekspresiju PD-L1  $\geq 1\%$  prikazani su u tablici 7, na slici 4 i slici 5.

**Tablica 7: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje 16113 kod raka pluća nemalih stanica (bolesnici s ekspresijom PD-L1  $\geq$  1%)<sup>a</sup>**

Mjere ishoda <sup>a</sup>	cemiplimab i kemoterapija N = 217	placebo i kemoterapija N = 110
<b>Ukupno preživljenje (OS)</b>		
Smrtni ishodi, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Medijan u mjesecima (95% CI) <sup>b</sup>	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>c</sup>	0,55 (0,39; 0,78)	
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)</b>		
Broj događaja, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Medijan u mjesecima (95% CI) <sup>b</sup>	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>c</sup>	0,48 (0,36; 0,63)	
<b>Stopa objektivnog odgovora (ORR) (%)</b>		
ORR (95% CI) <sup>d</sup>	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Stopa potpunog odgovora (CR)	2,8	0
Stopa djelomičnog odgovora (PR)	45,2	22,7
<b>Trajanje odgovora (DOR)</b>		
Medijan u mjesecima <sup>b</sup> (raspon)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

CI: interval pouzdanosti; NE: neocjenjivo; +: odgovor u tijeku (prekid prikupljanja podataka 14. lipnja 2021.)

a. Medijan trajanja praćenja: cemiplimab i kemoterapija: 15,9 mjeseci, placebo i kemoterapija: 16,1 mjesec

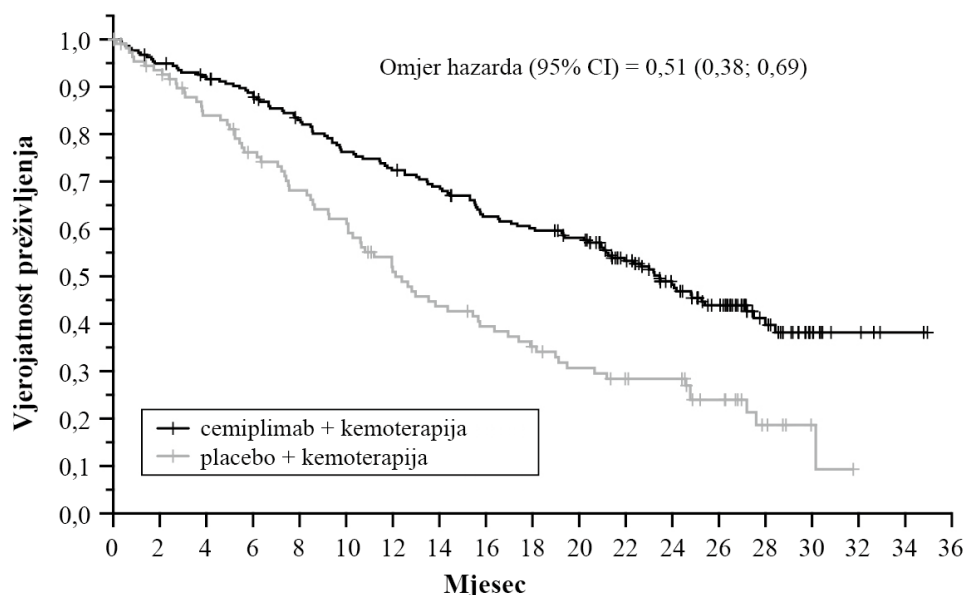
b. Na temelju Kaplan-Meierove metode

c. Na temelju stratificiranog modela proporcionalnih hazarda

d. Na temelju Clopper-Pearsonovog egzaktnog intervala pouzdanosti

U vrijeme unaprijed specificirane konačne analize, bolesnici čiji su tumori imali ekspresiju PD-L1  $\geq$  1% randomizirani na cemiplimab u kombinaciji s kemoterapijom, uz medijan trajanja praćenja od 27,9 mjeseci, nastavili su pokazivati korist za klinički značajno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti u usporedbi sa samom kemoterapijom.

**Slika 4: OS u ispitivanju 16113 kod NSCLC-a (bolesnici s ekspresijom PD-L1  $\geq$  1%) – (konačna analiza)<sup>a</sup>**

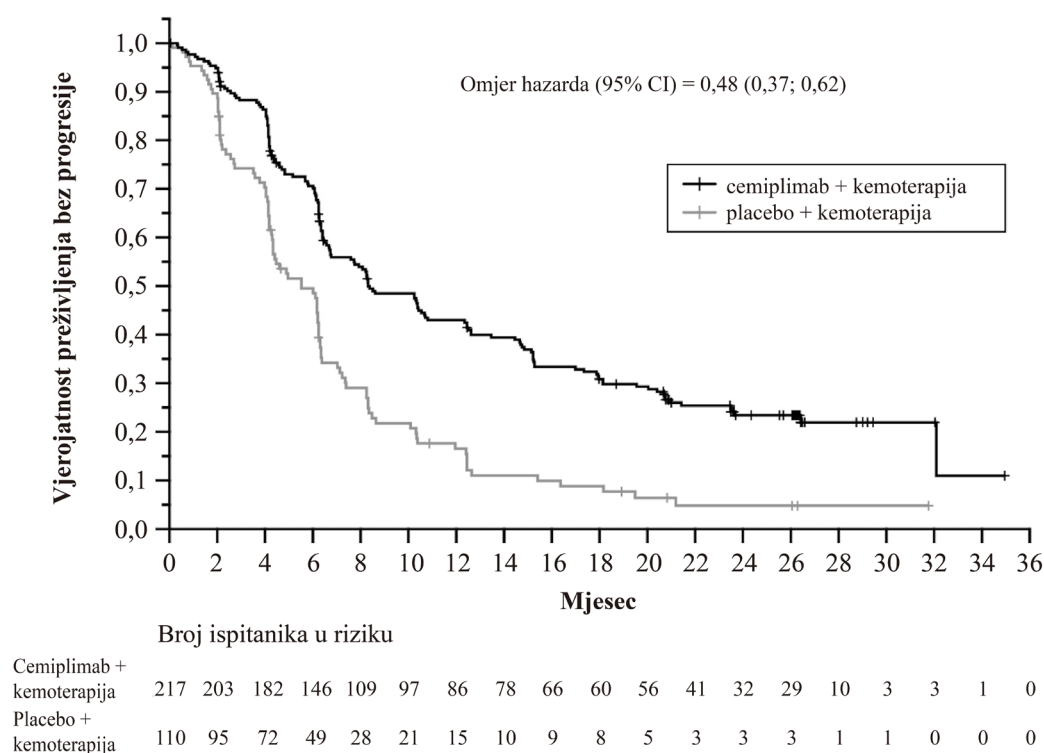


Broj ispitanika u riziku

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

a. Temeljeno na konačnoj analizi OS-a (prekid prikupljanja podataka 14. lipnja 2022.)

**Slika 5: PFS u ispitivanju 16113 kod NSCLC-a (bolesnici s ekspresijom PD-L1  $\geq$  1%) – (konačna analiza)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>. Temeljeno na konačnoj analizi PFS-a (prekid prikupljanja podataka 14. lipnja 2022.)

### Rak vrata maternice

Djelotvornost i sigurnost cemiplimaba procijenjene su u bolesnika s recidivnim ili metastatskim rakom vrata maternice čiji su tumori napredovali tijekom ili nakon kemoterapije na bazi platine, sa ili bez bevacizumaba u ispitivanju 1676, randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju. Bolesnici su bili uključeni bez obzira na status tumorske ekspresije PD-L1. Ispitivanje je isključilo bolesnike s autoimunim bolestima kojima je bila potrebna sistemska terapija imunosupresivima unutar 5 godina i prethodno liječenje anti-PD-1/PD-L1 terapijom.

Čimbenici stratifikacije za analizu djelotvornosti bili su geografska regija (Sjeverna Amerika, Azija, ostatak svijeta) i histologija [skvamozna histologija (SCC), adenokarcinom/adenoskvamozna histologija (AC)]. Randomizacija je također stratificirana prema tome jesu li bolesnici prethodno bili na terapiji bevacizumabom ili nisu i prema njihovom ECOG statusu. Bolesnici su randomizirani (1:1) da primaju cemiplimab 350 mg intravenski svaka 3 tjedna ili intravensku kemoterapiju po izboru ispitivača. Birali su između pemetrekseda, topotekana, irinotekana, gemcitabina ili vinorelbina, do 96 tjedana.

Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili završetka planiranog liječenja. Procjene tumora vršene su svakih 6 tjedana tijekom prva 24 tjedna i svakih 12 tjedana nakon toga. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS u SCC-u, a zatim u ukupnoj populaciji. Sekundarne mjere ishoda uključivale su PFS, ORR prema RECIST 1.1 i DOR prema procjeni ispitivača.

Medijan dobi bio je 51 godina (22 do 87 godina); 63% bili su bijelci, 29% azijati, 3,5% crnci; 49% je bilo prethodno liječenih bevacizumabom; 47% imalo je ECOG PS 0, a 53% ECOG PS 1; 78% imalo je SCC, a 22% AC; 94% imalo je metastatsku bolest; 57% imalo je 1 prethodnu liniju liječenja radi recidiva ili metastaza, a 43% imalo je >1 prethodnu liniju liječenja kod recidiva ili metastaza. Medijan trajanja praćenja za primarnu analizu u ukupnoj populaciji bio je 18,2 mjeseca.

Cemiplimab je pokazao statistički značajno poboljšanje OS-a i kod SCC-a i kod ukupne populacije u usporedbi s kemoterapijom.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 8 i na slikama 6 i 7.

**Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 1676 kod raka vrata maternice**

	Skvamozna histologija (SCC) (N = 477)		Ukupna populacija (N = 608)	
Mjere ishoda za djelotvornost	cemiplimab 350 mg svaka 3 tjedna (n = 239)	kemoterapija (n = 238)	cemiplimab 350 mg svaka 3 tjedna (n = 304)	kemoterapija (n = 304)
<b>Ukupno preživljenje (OS)<sup>a</sup></b>				
Smrtni ishodi, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Medijan u mjesecima (95% CI) <sup>b</sup>	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>c</sup>	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-vrijednost <sup>d</sup>	0,00306		0,00011	
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)<sup>a</sup></b>				
Broj događaja (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Medijan u mjesecima (95% CI) <sup>b</sup>	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>c</sup>	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-vrijednost <sup>d</sup>	0,00026		0,00048	
<b>Stopa objektivnog odgovora (ORR) (%)<sup>a</sup></b>				
ORR (95% CI) <sup>e</sup>	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
<b>Trajanje odgovora (DOR)<sup>a</sup></b>	N = 42	N = 16	N = 50	N = 19
Medijan u mjesecima (95% CI) <sup>b</sup>	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Medijan praćenja: 18,2 mjeseca (prekid prikupljanja podataka – 4. siječnja 2021.)

b. Na temelju Kaplan-Meierovih procjena.

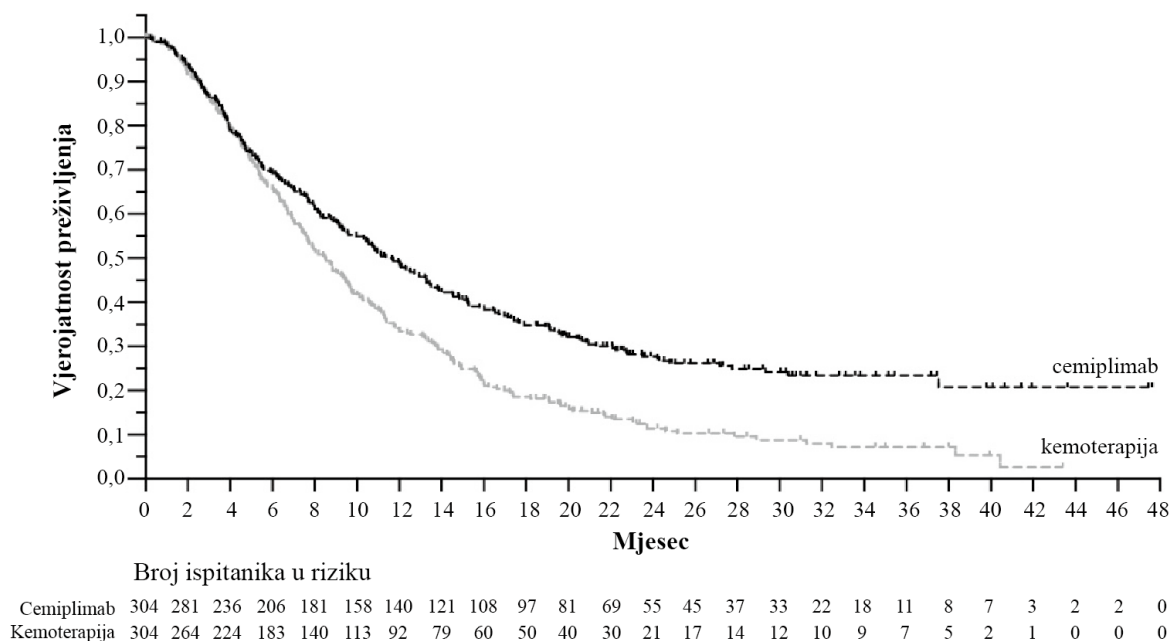
c. Na temelju stratificiranog modela proporcionalnih hazarda stratificiranog prema histologiji i geografskoj regiji.

d. Jednostrana p-vrijednost temeljena na modelu stratificiranih proporcionalnih hazarda (cemiplimab u odnosu na kemoterapiju).

e. Na temelju Clopper-Pearsonovog točnog intervala pouzdanosti.

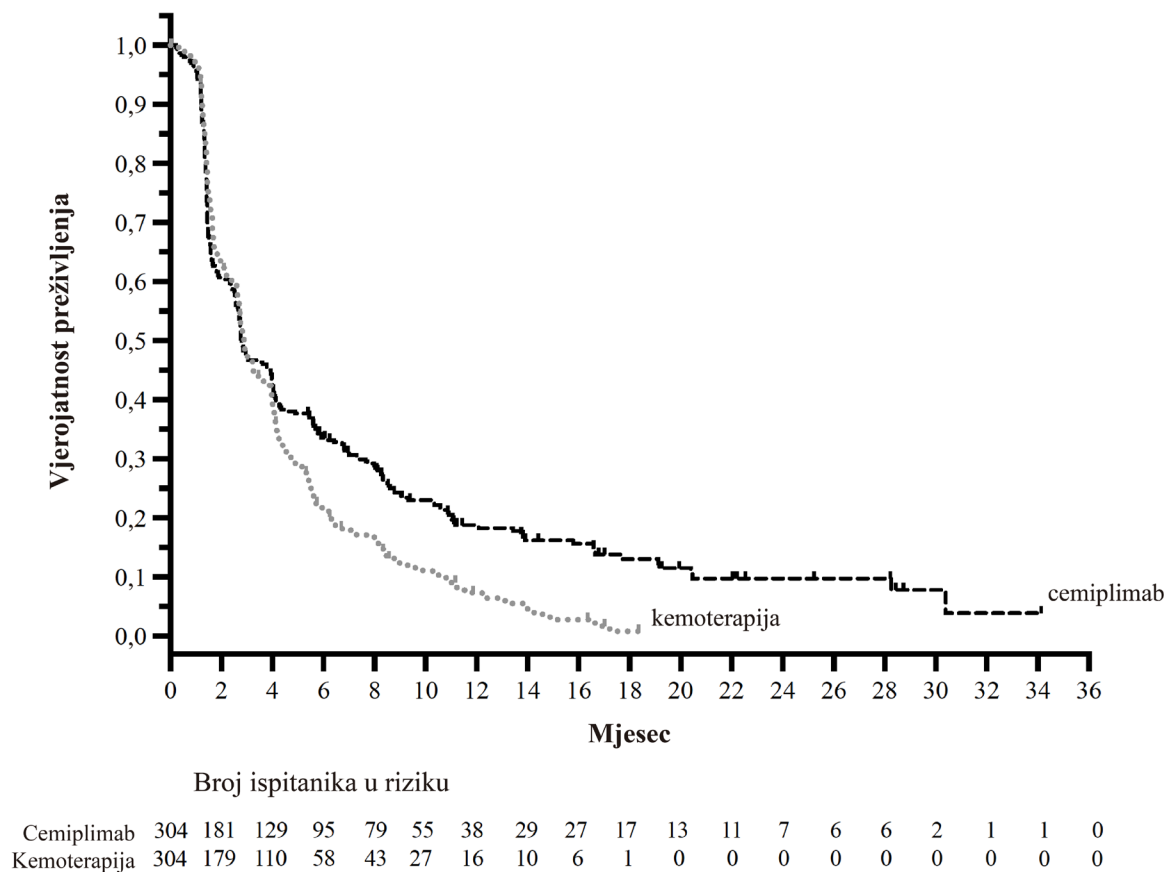
U ažuriranoj analizi OS-a (prekid prikupljanja podataka 4. siječnja 2022.), pri medijanu trajanja praćenja od 30,2 mjeseca, cemiplimab je pokazao kontinuiranu korist u preživljenju u usporedbi s kemoterapijom (omjer hazarda (HR): 0,66, 95% CI [0,55; 0,79]) (vidjeti sliku 6).

**Slika 6: OS u ispitivanju 1676 kod raka vrata maternice – ukupna populacija (ažurirana analiza)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Na temelju rezultata ažurirane analize OS-a koja je provedena godinu dana nakon primarne analize.

**Slika 7: PFS u ispitivanju 1676 kod raka vrata maternice – ukupna populacija (primarna analiza)**



### Analize podskupina:

U analizi podskupina za ukupno preživljenje prema histologiji na temelju ažurirane eksplorativne analize OS-a, HR za skupinu SCC bio je 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85), a HR za AC skupinu bio je 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81).

Provedena je eksplorativna analiza podskupina za preživljenje prema statusu tumorske ekspresije PD-L1 tumorskih stanica korištenjem testa kliničkog ispitivanja (VENTANA PD-L1 SP263 test). Od 608 uključenih bolesnika, 42% bolesnika imalo je uzorke koji su testirani na PD-L1. Među tim uzorcima 64% bilo je PD-L1  $\geq$  1%, a 36% bilo je PD-L1  $<$  1%. U ažuriranoj eksplorativnoj analizi OS-a, s medijanom trajanja praćenja od 30,2 mjeseca, HR za skupinu s PD-L1  $\geq$  1% bio je 0,70 (95% CI: 0,48; 1,01), a HR za skupinu PD-L1  $<$  1% bio je 0,85 (95% CI: 0,53; 1,36).

### Starije osobe

#### *Monoterapija*

Od 1281 bolesnika koji su bili liječeni monoterapijom cemiplimabom u kliničkim ispitivanjima, njih 52,2% (669/1281) bilo je mlađe od 65 godina, 25,9% (332/1281) ih je bilo u dobi od 65 do manje od 75 godina, dok je njih 21,9% (280/1281) imalo 75 ili više godina.

Nisu opažene sveukupne razlike u djelotvornosti između starijih bolesnika i mlađih bolesnika. Postojao je trend prema većoj učestalosti ozbiljnih štetnih događaja i prekidima liječenja zbog štetnih događaja u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih u usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina liječenim monoterapijom cemiplimabom.

#### *Kombinirana terapija*

Od 312 bolesnika liječenih cemiplimabom u kombinaciji s kemoterapijom, 59% (184/312) imalo je manje od 65 godina, 35,3% (110/312) imalo je 65 do manje od 75 godina, a 5,8% (18/312) imalo je 75 godina ili više.

Nisu uočene sveukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između starijih bolesnika i mlađih bolesnika liječenih cemiplimabom u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine.

### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika cemiplimaba procijenjene su u 57 pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim solidnim tumorima i tumorima SŽS-a, novodijagnosticiranim difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (engl. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), novodijagnosticiranim gliomom visokog stupnja (engl. *high-grade glioma*, HGG) ili recidivnim HGG-om u ispitivanju 1690. Ovo otvoreno, multicentrično ispitivanje sastojalo se od dvije faze, faze 1 i faze djelotvornosti, koje su se provodile paralelno.

U fazi 1 procijenjene su sigurnost i farmakokinetika cemiplimaba u monoterapiji u 25 bolesnika (u dobi od 0 do manje od 18 godina): 8 bolesnika s relapsnim ili refraktornim solidnim tumorima i 17 bolesnika s relapsnim ili refraktornim tumorima SŽS-a. Šesnaest bolesnika sa solidnim tumorima ili tumorima SŽS-a primalo je cemiplimab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna, a 9 bolesnika s tumorima SŽS-a primalo je cemiplimab u dozi od 4,5 mg/kg svaka 2 tjedna. U fazi djelotvornosti procijenjene su djelotvornost i sigurnost cemiplimaba u kombinaciji s radioterapijom u 32 bolesnika (u dobi od 3 do 25 godina) s tumorima SŽS-a: 11 bolesnika s novodijagnosticiranim DIPG-om, 12 bolesnika s novodijagnosticiranim HGG-om i 9 bolesnika s recidivnim HGG-om. Svi bolesnici u dobi od 12 godina i stariji primali su cemiplimab u dozi od 3 mg/kg, a bolesnici u dobi od 3 do manje od 12 godina primali su cemiplimab u dozi od 4,5 mg/kg svaka 2 tjedna. Cemiplimab se primjenjivao putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta.

Djelotvornost cemiplimaba u kombinaciji s radioterapijom nije ustanovljena u ispitivanim populacijama budući da nije dokazano poboljšanje OS-a ili PFS-a u odnosu na povijesne podatke.

Nisu utvrđeni novi rizici ili sigurnosni signali.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Podaci o koncentraciji lijeka dobiveni od 1063 bolesnika s različitim vrstama solidnih tumora koji su primali cemiplimab intravenski objedinjeni su u analizi populacijske farmakokinetike.

Uz dozu od 350 mg svaka 3 tjedna srednja vrijednost koncentracije cemiplimaba u stanju dinamičke ravnoteže kretala se u rasponu od 59 mg/l ( $C_{trough}$ ) do koncentracije od 171 mg/l ( $C_{max}$ ) na završetku primjene infuzije. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 4 mjeseca liječenja.

Izloženost cemiplimabu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika sa solidnim tumorima slična je uz dozu od 350 mg svaka 3 tjedna i uz dozu od 3 mg/kg svaka 2 tjedna.

U bolesnika s visokim rizikom od CSCC-a generirane su srednje simulirane koncentracije pomoću ažuriranog populacijskog PK (engl. *pharmacokinetic*) modela i 1000 virtualnih bolesnika po režimu. U tih bolesnika, u dozi od 350 mg Q3W (svaka 3 tjedna) tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi 700 mg Q6W (svakih 6 tjedana) tijekom dodatnih 36 tjedana, srednje koncentracije cemiplimaba u stanju dinamičke ravnoteže bile su u rasponu između  $C_{trough}$  od 52,5 mg/l i koncentracije na kraju infuzije ( $C_{max}$ ) od 233 mg/l. Dok su u dozi od 350 mg Q3W tijekom 48 tjedana srednje koncentracije cemiplimaba u stanju dinamičke ravnoteže bile u rasponu između  $C_{trough}$  od 66,3 mg/l i koncentracije na kraju infuzije ( $C_{max}$ ) od 154 mg/l.

### Apsorpcija

Cemiplimab se primjenjuje intravenskim putem i stoga je njegova bioraspoloživost potpuna.

### Distribucija

Cemiplimab se prvenstveno distribuira u krvožilni sustav, a njegov volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{ss}$ ) iznosi 5,9 l. Medijan vrijednosti  $T_{max}$  bilježi se na kraju 30-minutne infuzije.

### Biotransformacija

Budući da je cemiplimab protein, nisu provedena specifična ispitivanja metabolizma. Očekuje se da će se cemiplimab razgraditi u malene peptide i pojedinačne aminokiseline.

### Eliminacija

Klirens cemiplimaba linearan je kod primjene doza od 1 mg/kg do 10 mg/kg svaka dva tjedna. Klirens cemiplimaba nakon prve doze iznosi približno 0,25 l na dan. Ukupan se klirens tijekom vremena naizgled smanjuje za približno 11% te u stanju dinamičke ravnoteže ( $CL_{ss}$ ) iznosi 0,22 l na dan. To se smanjenje klirensa ne smatra klinički značajnim. Poluvijek unutar intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 22 dana.

### Linearnost/nelinearnost

Kada se primjenjivao prema režimima doziranja od 1 mg/kg do 10 mg/kg svaka 2 tjedna, cemiplimab je pokazao linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi, što ukazuje na zasićenje sistemskog puta posredovanog ciljnim mjestom.

### Posebne populacije

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da sljedeći faktori nemaju klinički značajnog utjecaja na izloženost cemiplimabu: dob, spol, tjelesna težina, rasa, vrsta raka, vrijednost albumina, oštećenje bubrežne funkcije i blago do umjereno oštećenje jetrene funkcije.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika procijenjena je na temelju ažuriranog populacijskog farmakokinetičkog modela koji je sadržavao farmakokinetičke podatke od 1227 odraslih osoba s različitim solidnim tumorima koji su primali intravenski cemiplimab u monoterapiji objedinjene s farmakokinetičkim podacima od 55 pedijatrijskih do mladih odraslih bolesnika u dobi od 1 do 24 godine koji su primali cemiplimab intravenski u dozi od 3 mg/kg ili 4,5 mg/kg svaka 2 tjedna, s

radioterapijom ili bez nje. Izloženost u pedijatrijskih bolesnika bila je usporediva s onom u odraslih koji su primali cemiplimab intravenski u dozi od 350 mg svaka 3 tjedna, uz nešto veću izloženost uočenu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 0 do manje od 12 godina koji su primali 4,5 mg/kg svaka 2 tjedna. Sveukupno, najniži predviđeni medijan  $C_{\text{trough,ss}}$  i najviši  $C_{\text{max,ss}}$  za sve pedijatrijske bolesnike bio je unutar opaženog raspona za odrasle bolesnike koji su primali 350 mg intravenski svaka 3 tjedna.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na izloženost cemiplimabu ocjenjivao se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila bolesnike s blagim (klirens kreatinina [CLCr] od 60 do 89 ml/min; n = 396), umjerenim (CLCr od 30 do 59 ml/min; n = 166) ili teškim (CLCr od 15 do 29 ml/min; n = 7) oštećenjem bubrežne funkcije. Nisu opažene klinički važne razlike u izloženosti cemiplimabu između bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Cemiplimab se nije ispitivao u bolesnika koji su imali CLCr < 21 ml/min (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Utjecaj oštećenja jetrene funkcije na izloženost cemiplimabu ocjenjivao se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (n = 22) (ukupan bilirubin [engl. *total bilirubin*, TB] više od 1,0 – 1,5 puta iznad gornje granice normale [GGN] i bilo koja vrijednost aspartat aminotransferaze [AST]) i bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (n = 3) (ukupan bilirubin > 1,5 puta iznad GGN-a do 3,0 puta iznad GGN-a i bilo koja vrijednost AST-a); nisu opažene klinički važne razlike u izloženosti cemiplimabu u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom. Cemiplimab se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Nema dovoljno podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije da bi se mogle dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog i genotoksičnog potencijala cemiplimaba. Nisu provedena ispitivanja učinaka cemiplimaba na reprodukciju životinja (vidjeti dio 4.6). U literaturi se navodi da signalizacija putem PD-1/PD-L1 igra ulogu u očuvanju trudnoće time što održava imunotoleranciju, a ispitivanja su pokazala da blokada receptora PD-1 dovodi do ranog prekida trudnoće. I u miševa i u majmuna zabilježen je porast stope spontanih pobačaja i/ili resorpcije kod jedinki s ograničenom ekspresijom PD-L1 (životinje kojima je inaktiviran [engl. *knockout*] gen za PD-1/PD-L1 ili koje su primale monoklonska protutijela usmjerena na PD-1/PD-L1). Kod tih je životinjskih vrsta maternofetalno sučelje slično kao u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
saharoza  
L-prolin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

4 godine.

#### Nakon otvaranja

Lijek se nakon otvaranja mora odmah razrijediti i infundirati (vidjeti dio 6.6 za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene).

#### Nakon pripreme infuzije

S mikrobiološkog stajališta pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je odmah upotrijebiti. Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika.

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je za sljedeće uvjete:

- na sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom najviše 8 sati od trenutka pripreme infuzije do završetka primjene infuzije ili
- u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom najviše 10 dana od trenutka pripreme infuzije do završetka primjene infuzije. Prije primjene treba pričekati da se razrijeđena otopina ugrije na sobnu temperaturu.

Ne zamrzavati.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

#### Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

LIBTAYO dolazi u prozirnoj staklenoj bočici (staklo tipa 1) volumena 10 ml, sa sivim klorobutilnim čepom obloženim zaštitnim slojem (FluroTec) i sa zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapičicom.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Priprema i primjena

- Prije primjene vizualno pregledajte lijek kako biste utvrdili sadrži li strane čestice i je li promijenio boju. LIBTAYO je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina koja može sadržavati prozirne do bijele čestice u tragovima.
- Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži strane čestice izuzev nekoliko prozirnih do bijelih čestica.
- Nemojte tresti bočicu.
- Iz bočice lijeka LIBTAYO izvucite 7 ml (350 mg) lijeka i prenesite ih u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinu glukoze. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem vrećice. Nemojte tresti otopinu. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 1 mg/ml i 20 mg/ml. Koristite 2 bočice za doze od 700 mg.

- LIBTAYO se primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta kroz intravensku liniju sa sterilnim, nepirogenim ugrađenim ili pričvrsnim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličine pora od 0,2 do 5 mikrometara).
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.

LIBTAYO je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1376/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. lipnja 2019.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 1. srpnja 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, NY 12144  
Sjedinjene Američke Države

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irska

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije nego što se LIBTAYO stavi u promet, nositelj odobrenja mora u svakoj državi članici s nacionalnim nadležnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući načine komunikacije, plan distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja mora se pobrinuti da u svakoj državi članici u kojoj će se LIBTAYO staviti u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati odnosno primjenjivati LIBTAYO imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- **Kartica za bolesnika**

- **Kartica za bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
  - Upozorenje svim zdravstvenim radnicima koji u bilo kojem trenutku liječe bolesnika, uključujući u hitnim slučajevima, da se bolesnik liječi lijekom LIBTAYO.
  - Opis glavnih znakova ili simptoma imunosno posredovanih nuspojava (pneumonitisa, kolitisa, hepatitisa, endokrinopatija, imunosno posredovanih kožnih reakcija, nefritisa i drugih imunosno posredovanih nuspojava) i reakcija na infuziju te napomenu da je važno o nastupu simptoma odmah obavijestiti nadležnog liječnika.
  - Kontakt podatke liječnika koji je propisao LIBTAYO
  - Napomenu da je važno da bolesnici ne pokušavaju sami liječiti bilo koje simptome bez prethodnog razgovora sa zdravstvenim radnikom.
  - Napomenu da je važno da bolesnik uvijek sa sobom nosi Karticu za bolesnika i da je pokaže prilikom svih posjeta zdravstvenim radnicima koji nisu propisivač ovog lijeka (npr. osoblju hitne medicinske službe).
  - Podsjetnik da se sve poznate nuspojave lijeka ili sumnje na nuspojave mogu prijaviti i lokalnim nadležnim tijelima.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

LIBTAYO 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
cemiplimab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml sadrži 50 mg cemiplimaba.  
Jedna bočica sadrži 350 mg cemiplimaba u 7 ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**Pomoćne tvari:** L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-prolin, polisorbitat 80, saharoza i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

koncentrat za otopinu za infuziju  
350 mg/7 ml

1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenski.  
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1376/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

LIBTAYO 350 mg sterilni koncentrat  
cemiplimab  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

350 mg/7 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### LIBTAYO 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju cemiplimab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da tijekom liječenja sa sobom nosite Karticu za bolesnika.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LIBTAYO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati LIBTAYO
3. Kako ćete primati LIBTAYO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LIBTAYO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je LIBTAYO i za što se koristi

LIBTAYO je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar cemiplimab, koja je monoklonsko protutijelo.

LIBTAYO se koristi u odraslih za liječenje:

- jedne vrste raka kože koji se naziva uznapredovali planocelularni karcinom kože (engl. *cutaneous squamous cell carcinoma*, CSCC).
- jedne vrste raka kože koji se naziva uznapredovali karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) za koji ste primili terapiju inhibitorom Hedgehog puta i to liječenje nije bilo uspješno ili se nije dobro podnosilo.
- jedne vrste raka pluća koji se naziva uznapredovali rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC).
- vrste raka koji se naziva rak vrata maternice i koji se pogoršao tijekom ili nakon kemoterapije.

LIBTAYO se koristi nakon kirurškog uklanjanja CSCC-a kako bi se spriječio povratak raka (adjuvantna terapija).

LIBTAYO se može davati u kombinaciji s kemoterapijom za NSCLC. Važno je da također pročitate upute o lijeku za određenu kemoterapiju koju možda primate. Ako imate bilo kakvih pitanja o ovim lijekovima, obratite se svom liječniku.

LIBTAYO djeluje tako da pomaže Vašem imunom sustavu da se bori protiv raka.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati LIBTAYO

##### Ne smijete primiti LIBTAYO

- ako ste alergični na cemiplimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako mislite da biste mogli biti alergični ili ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite LIBTAYO.

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite LIBTAYO:

- ako imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice)
- ako Vam je presađen organ, primili ste ili planirate primiti presadak koštane srži iz koštane srži druge osobe (alogeni presadak krvotvornih matičnih stanica)
- ako imate plućnih ili dišnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba
- ako imate bubrežnih tegoba
- ako imate šećernu bolest
- ako imate bilo koje drugo medicinsko stanje

LIBTAYO djeluje na Vaš imunostni sustav i može uzrokovati upalu u nekim dijelovima tijela. Rizik od ovih nuspojava može biti povećan ako već imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice). Također možete doživjeti česta pogoršanja Vaše autoimune bolesti, koja su u većini slučajeva blaga.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas ili ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite LIBTAYO.

## Pripazite na nuspojave

LIBTAYO može uzrokovati neke ozbiljne nuspojave o kojima morate odmah obavijestiti svog liječnika. Ovi se problemi mogu dogoditi bilo kada tijekom liječenja ili čak nakon završetka liječenja. Možete imati i više nuspojava u isto vrijeme.

Te ozbiljne nuspojave uključuju:

- kožne tegobe
- plućne tegobe (pneumonitis)
- crijevne tegobe (kolitis)
- jetrene tegobe (hepatitis)
- tegobe sa žlijezdama koje luče hormone - osobito sa štitnjačom, hipofizom, nadbubrežnim žlijezdama i gušteračom
- šećernu bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (pretjerana kiselost krvi posredovana šećernom bolešću)
- bubrežne tegobe (nefritis i zatajivanje bubrega)
- tegobe koje zahvaćaju središnji živčani sustav (kao što je meningitis)
- reakcije na infuziju
- mišićne tegobe (upala mišića koja se zove miozitis)
- upalu srčanog mišića (miokarditis)
- bolest u kojoj imunostni sustav stvara previše inače normalnih stanica koje se bore protiv infekcije, zvanih histiociti i limfociti, a koje mogu izazvati različite simptome (hemofagocitna limfohistiocitoza) (pogledajte dio „Moguće nuspojave” za popis znakova i simptoma)
- upala gušterače koja može uključivati bol u trbuhu, mučninu i povraćanje (pankreatitis)
- tegobe koje zahvaćaju druge dijelove tijela (pogledajte dio „Moguće nuspojave”)

Pripazite na te nuspojave dok primete LIBTAYO. Pogledajte dio „Moguće nuspojave” u dijelu 4. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, odmah se obratite liječniku.

Liječnik će Vam možda dati druge lijekove kako bi spriječio teže reakcije i ublažio simptome. Osim toga, liječnik će Vam možda odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka LIBTAYO ili prekinuti liječenje.

## **Djeca i adolescenti**

LIBTAYO se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

## **Drugi lijekovi i LIBTAYO**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge

lijekove.

Osobito je važno da kažete svom liječniku ako uzimate ili ste ikada uzimali neki od sljedećih lijekova:

- lijek za rak koji se zove idelalisib
- lijekove koji oslabljuju imunost – primjerice kortikosteroide, kao što je prednizon. Ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka LIBTAYO. Međutim, nakon što započnete liječenje lijekom LIBTAYO, liječnik Vam može propisati kortikosteroide za ublažavanje nuspojava koje se mogu javiti kod primjene lijeka LIBTAYO.

### **Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

- LIBTAYO može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom LIBTAYO.
- Ako možete zatrudnjati, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije da biste izbjegli trudnoću:
  - tijekom liječenja lijekom LIBTAYO i
  - još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze
- Razgovarajte s liječnikom o kontracepcijskim metodama koje morate koristiti tijekom tog razdoblja.

### **Dojenje**

- Ako dojite ili planirate dojeti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Nemojte dojeti tijekom liječenja lijekom LIBTAYO i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.
- Nije poznato izlučuje li se LIBTAYO u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

LIBTAYO ne utječe ili malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate umor, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima sve dok se ne budete osjećali bolje.

### **LIBTAYO sadrži L-prolin**

Ovaj lijek sadrži 105 mg L-prolina u jednoj bočici od 7 ml, što odgovara 15 mg/ml. L-prolin može naškoditi bolesnicima s hiperprolinemijom, rijetkim genetskim poremećajem kod kojeg se L-prolin nakuplja u tijelu. Ako bolujete od hiperprolinemije, nemojte uzimati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio liječnik.

### **LIBTAYO sadrži polisorbata 80**

Ovaj lijek sadrži 14 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 7 ml, što odgovara 2 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

## **3. Kako ćete primiti LIBTAYO**

- LIBTAYO ćete primiti u bolnici ili klinici, pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka.
- LIBTAYO se primjenjuje kao drip (kap po kap) u venu (intravenskom infuzijom).
- Infuzija će trajati približno 30 minuta.

### **Koliko lijeka ćete primiti**

LIBTAYO se obično primjenjuje u dozi od 350 mg svaka 3 tjedna.

Kada se daje kako bi se spriječio povratak CSCC-a nakon kirurškog zahvata, liječenje se može provoditi u dozama od 350 mg svaka 3 tjedna tijekom 48 tjedana ili 350 mg svaka 3 tjedna tijekom 12 tjedana, a zatim 700 mg svakih 6 tjedana tijekom ukupno 48 tjedana.

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka LIBTAYO ćete primiti i koliko će se puta lijek primijeniti.

Tijekom liječenja liječnik će provoditi krvne pretrage zbog moguće pojave određenih nuspojava.

#### **Ako propustite dogovoreni termin**

Nazovite liječnika što je prije moguće kako biste dogovorili novi termin. Vrlo je važno je da ne propustite primiti dozu ovog lijeka.

#### **Ako prestanete primati LIBTAYO**

Nemojte prekinuti liječenje lijekom LIBTAYO ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Naime, prekid liječenja mogao bi zaustaviti djelovanje lijeka.

#### **Kartica za bolesnika**

Informacije iz ove upute o lijeku pronaći ćete i u Kartici za bolesnika koju ste dobili od svog liječnika. Važno je da čuvate Karticu za bolesnika i da je pokažete svom partneru ili njegovateljima.

Ako imate bilo kakvih pitanja o liječenju, obratite se svom liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će s Vama razgovarati o njima i objasniti Vam rizike i koristi liječenja.

LIBTAYO djeluje na imunost sustav i može uzrokovati upalu u određenim dijelovima tijela (pogledajte stanja navedena u odlomku „Pripremite na nuspojave” u dijelu 2.). Upala može ozbiljno naškoditi organizmu te zahtijevati liječenje ili prekid primjene lijeka LIBTAYO. Neka upalna stanja mogu dovesti i do smrti.

**Odmah potražite liječničku pomoć** ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma ili ako se oni pogoršaju:

- **kožne tegobe** kao što su osip ili svrbež, mjehuri na koži ili vrijedovi u ustima ili na drugim sluznicama
- **plućne tegobe (pneumonitis)** kao što su pojava ili pogoršanje kašlja, nedostatak zraka ili bol u prsnoj koži
- **crijevne tegobe (kolitis)** kao što su učestali proljevi koji često sadrže krv ili sluz, češće pražnjenje crijeva nego inače, crne ili katranaste stolice i jaka bol u trbuhu (abdomenu) ili osjetljivost trbuha na dodir
- **jetrene tegobe (hepatitis)** kao što su žuta boja kože ili bjeloočnica, jaka mučnina ili povraćanje, bol na desnoj strani trbuha (abdomena), pospanost, tamna mokraća (boje čaja), veća sklonost krvarenju ili nastanku modrica nego inače i manji osjećaj gladi nego inače
- **tegobe sa žlijezdama koje luče hormone** kao što su glavobolja koja ne prolazi ili neuobičajene glavobolje, ubrzani otkucaji srca, pojačano znojenje, pojačan osjećaj hladnoće ili vrućine, izrazit umor, omaglica ili nesvjestica, povećanje ili smanjenje tjelesne težine, pojačan osjećaj gladi ili žeđi, opadanje kose, zatvor, produbljivanje glasa, vrlo nizak krvni tlak, učestalije mokrenje nego inače, mučnina ili povraćanje, bol u trbuhu (abdomenu), promjene raspoloženja ili ponašanja (poput smanjenog spolnog nagona, razdražljivosti ili zaboravljivosti)
- **simptomi šećerne bolesti tipa 1 ili dijabetičke ketoacidoze** kao što su pojačan osjećaj gladi ili žeđi, češća potreba za mokrenjem, gubitak tjelesne težine, umor ili mučnina, bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajena pospanost, sladak zadah iz usta, slatki ili metalni okus u ustima te izmijenjeni miris mokraće ili znoja

- **bubrežne tegobe (nefritis i zatajivanje bubrega)** kao što su rjeđe mokrenje nego inače, krv u mokraći, oticanje gležnjeva i slabiji osjećaj gladi nego inače
- **reakcije na infuziju (koje ponekad mogu biti teške ili opasne po život)** kao što su zimica, drhtanje ili vrućica, svrbež ili osip, navale crvenila ili oticanje lica, nedostatak zraka ili piskanje pri disanju, omaglica ili nesvjestica te bol u leđima ili vratu, mučnina, povraćanje ili bol u trbuhu
- **tegobe koje zahvaćaju druge dijelove tijela** kao što su:
  - **tegobe živčanog sustava** kao što su glavobolja ili ukočen vrat, vrućica, umor ili slabost, zimica, povraćanje, smetenost, poteškoće s pamćenjem ili pospanost, napadaji, halucinacije (kada čujete glasove ili vidite stvari kojih nema), teška mišićna slabost, trnci, utrnulost, slabost ili žareća bol u rukama ili nogama, paraliza udova
  - **tegobe mišića i zglobova** kao što su bol ili oticanje zglobova, bol, slabost ili ukočenost mišića
  - **očne tegobe** kao što su promjene vida, bol u oku ili crvenilo oka, osjetljivost na svjetlost
  - **srčane tegobe i tegobe cirkulacije** kao što su promjene srčanog ritma, ubrzani otkucaji srca, osjećaj preskakanja ili lupanja srca, bol u prsnom košu, nedostatak zraka
  - **druge:** suhoća različitih dijelova tijela poput usta, očiju, nosa, grla i gornjih slojeva kože, modrice na koži ili krvarenje, povećana jetra i/ili slezena, povećanje limfnih čvorova.

**U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika liječenih samo cemiplimabom prijavljene su sljedeće nuspojave:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- umor
- bol u mišićima ili kostima
- osip
- proljev (mekana/tekuća stolica)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- mučnina
- slabiji osjećaj gladi
- svrbež
- zatvor
- kašalj
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- infekcija gornjih dišnih puteva

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povraćanje
- nedostatak zraka
- vrućica
- infekcija mokraćnih puteva
- glavobolja
- oticanje (edem)
- tegobe sa štitnjačom (hipertireoza ili hipotireoza)
- visok krvni tlak
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- područja zadebljane, ljuskave ili hrapave kože (aktinična keratoza)
- kašalj, upala pluća
- reakcije na infuziju
- upala jetre
- upala crijeva (proljev, učestalije stolice nego obično, crne ili katranaste stolice, jaka bol ili osjetljivost trbuha [abdomena])
- upala usne šupljine

- odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije
- upala živaca koja uzrokuje trnce, utrnulost, slabost ili žareću bol u rukama ili nogama
- upala bubrega

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- bol u zglobovima, oticanje zglobova, poliartritis i izljev u zglobu
- modrice na koži ili krvarenje
- upala štitnjače
- upala srčanog mišića, koja se može očitovati kao nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, umor ili bol u prsnom košu
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde
- slabost mišića
- upala hipofize, žlijezde smještene na bazi mozga
- upala srčane ovojnice
- suhoća različitih dijelova tijela poput usta, očiju, nosa, grla i gornjih slojeva kože
- upala mišića koja može uključivati bol ili slabost mišića (miozitis), a može biti praćena i osipom (dermatomiozitis)
- upala želučane sluznice
- bol ili ukočenost mišića (reumatska polimialgija)
- upala gušterače (pankreatitis). Znakovi i simptomi mogu uključivati bol u trbuhu (abdomenu), mučninu i povraćanje.

**Rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- upala ovojnice oko mozga i kralježnične moždine koja može biti posredovana infekcijom
- šećerna bolest tipa 1, čiji simptomi mogu uključivati pojačanu glad ili žeđ, češću potrebu za mokrenjem, gubitak tjelesne težine i umor, ili dijabetička ketoacidoza
- bol u oku, nadraženost, svrbež ili crvenilo oka, upala oka, zamagljen vid, neugodna osjetljivost na svjetlost (uveitis i keratitis)
- prolazna upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova
- stanje kod kojeg mišići postaju slabi i brzo se umaraju, bol u mišićima

**Ostale prijavljene nuspojave** (nepoznata učestalost):

- odbacivanje presađenog organa
- upala mjehura. Znakovi i simptomi mogu uključivati učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha
- hemofagocitna limfohistiocitoza. Bolest u kojoj Vaš imunski sustav stvara previše inače normalnih stanica koje se bore protiv infekcije, a nazivaju se histioci i limfociti. Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, osip na koži, povećanje limfnih čvorova, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, probleme s bubrežima i srcem
- celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)
- nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače).

**U kliničkim ispitivanjima bolesnika liječenih cemiplimabom u kombinaciji s kemoterapijom zabilježene su sljedeće nuspojave:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- gubitak kose
- bol u mišićima ili kostima
- mučnina
- osjećaj umora

- upala živaca koja uzrokuje trnce, obamrlost, slabost ili žareću bol u rukama ili nogama
- visoka razina šećera u krvi
- smanjen osjećaj gladi
- povišeni jetreni enzimi u krvi
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- zatvor
- smanjenje broja trombocita
- nedostatak zraka
- osip
- povraćanje
- gubitak težine
- problemi sa spavanjem
- proljev (rijetka stolica)
- niske razine proteina koji se zove „albumin“ u krvi.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega
- problemi sa štitnjačom (hipertireoza i hipotireoza)
- kašalj, upala pluća
- svrbež
- upala bubrega
- upala crijeva (proljev, češće pražnjenja crijeva nego inače, crne ili katranaste stolice, jaka bol ili osjetljivost u truhu [abdomenu])
- bolovi u zglobovima, otekline, poliartritis i izljev u zglobu.

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala štitnjače
- reakcije povezane s infuzijom
- šećerna bolest tipa 1 koja može uključivati osjećaj gladi ili žeđi više nego inače, potrebu za češćim mokrenjem, gubitak tjelesne težine i osjećaj umora.

**Ostale prijavljene nuspojave** (učestalost nepoznata):

- celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u truhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)
- nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače).

### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati LIBTAYO**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je odmah upotrijebiti. Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika.

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je za sljedeće uvjete:

- na sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom najviše 8 sati od trenutka pripreme infuzije do završetka primjene infuzije ili
- u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom najviše 10 dana od trenutka pripreme infuzije do završetka primjene infuzije. Prije primjene treba pričekati da se razrijeđena otopina ugrije na sobnu temperaturu.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za ponovnu uporabu. Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se ponovno upotrijebiti, već je treba baciti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što LIBTAYO sadrži**

Djelatna tvar je cemiplimab:

- Jedan ml koncentrata sadrži 50 mg cemiplimaba.
- Jedna bočica sadrži 350 mg cemiplimaba u 7 ml koncentrata.

Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-prolin, saharoza, polisorbit 80 i voda za injekcije.

### **Kako LIBTAYO izgleda i sadržaj pakiranja**

LIBTAYO koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) se isporučuje kao bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta sterilna otopina, koja može sadržavati prozirne do bijele čestice u tragovima.

Jedna kutija sadrži 1 staklenu bočicu sa 7 ml koncentrata.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 0800 89383

**България**

Medison Pharma Bulgaria Ltd.  
Тел.: 008002100419

**Česká republika**

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

**Danmark**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 80 20 03 57

**Deutschland**

Regeneron GmbH  
Tel.: 0800 330 4267

**Eesti**

Medison Pharma Estonia OÜ  
Tel: 800 004 4845

**Ελλάδα**

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.  
Τηλ: 00800 44146336

**España**

Regeneron Spain S.L.U.  
Tel: 900031311

**France**

Regeneron France SAS  
Tél: 080 554 3951

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 1800800920

**Ísland**

Regeneron Ireland DAC  
Sími: 800 4431

**Italia**

Regeneron Italy S.r.l.  
Tel: 800180052

**Lietuva**

Medison Pharma Lithuania UAB  
Tel: 8 800 33598

**Luxembourg/Luxemburg**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 8007-9000

**Magyarország**

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

**Malta**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Tel: 80065169

**Nederland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 020 0943

**Norge**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 8003 15 33

**Österreich**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 01206094094

**Polska**

Medison Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: 800 080 691

**Portugal**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800783394

**România**

Medison Pharma SRL  
Tel: 0800 400670

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Regeneron Ireland DAC  
Puh/Tel: 0800 772223

**Κύπρος**  
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: 800 925 47

**Sverige**  
Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0201 604786

**Latvija**  
Medison Pharma Latvia SIA  
Tel: 8000 5874

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

### Upute za uporabu

#### Priprema

- Prije primjene vizualno pregledajte lijek kako biste utvrdili sadrži li strane čestice i je li promijenio boju. LIBTAYO je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina koja može sadržavati prozirne do bijele čestice u tragovima.
- Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži strane čestice izuzev prozirnih do bijelih čestica u tragovima.
- Nemojte tresti bočicu.
- Iz bočice izvucite 7 ml (350 mg) lijeka LIBTAYO i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekcije od 50 mg/ml (5%). Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem vrećice. Nemojte tresti otopinu. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 1 mg/ml i 20 mg/ml. Koristite 2 bočice za doze od 700 mg.
- LIBTAYO je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### Čuvanje razrijeđene otopine

LIBTAYO ne sadrži konzervans.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je odmah upotrijebiti. Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika.

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je za sljedeće uvjete:

- na sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom najviše 8 sati od trenutka pripreme infuzije do završetka primjene infuzije  
ili
- u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom najviše 10 dana od trenutka pripreme infuzije do završetka primjene infuzije. Prije primjene pričekajte da se razrijeđena otopina ugrije na sobnu temperaturu.

Ne zamrzavati.

#### Primjena

- LIBTAYO je namijenjen za intravensku primjenu. Primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta kroz intravensku liniju sa sterilnim, nepirogenim ugrađenim ili pričvrsnim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličine pora od 0,2 do 5 mikrometara).
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.