

## TỜ TÓM LƯỢC THÔNG TIN KÊ TOA QUAN TRỌNG

Tờ tóm lược thông tin quan trọng này không bao gồm mọi thông tin cần biết về cách dùng thuốc LIBTAYO an toàn và hiệu quả. Vui lòng tham khảo tờ thông tin kê toa đầy đủ về thuốc LIBTAYO.

Thuốc tiêm LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc) để truyền tĩnh mạch  
Phê duyệt lần đầu tại Hoa Kỳ: 2018

### NỘI DUNG QUAN TRỌNG MỚI CẬP NHẬT

Chỉ định và mục đích dùng thuốc (1.2, 1.3)	02/2021
Liều lượng và cách dùng thuốc (2.1)	02/2021
Liều lượng và cách dùng thuốc (2.3)	11/2020
Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.1, 5.3)	11/2020
Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.2)	02/2021

### CHỈ ĐỊNH VÀ MỤC ĐÍCH DÙNG THUỐC

LIBTAYO là kháng thể chặn thụ thể từ được lập trình 1 (PD-1), được chỉ định để điều trị:

#### Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (CSCC)

- để điều trị cho những bệnh nhân mắc bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy ở da di căn (mCSCC) hoặc CSCC tiến triển cục bộ (laCSCC) không thể điều trị bằng phương pháp phẫu thuật hoặc xạ trị. (1.1)

#### Ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC)

- để điều trị cho những bệnh nhân mắc BCC tiến triển cục bộ (laBCC) trước đây được điều trị bằng thuốc ức chế đường truyền tín hiệu hoặc cho những bệnh nhân không ưa thuốc ức chế đường truyền tín hiệu. (1.2)
- để điều trị cho những bệnh nhân mắc BCC di căn (mBCC) trước đây được điều trị bằng thuốc ức chế đường truyền tín hiệu hoặc cho những bệnh nhân không ưa thuốc ức chế đường truyền tín hiệu.<sup>1</sup> (1.2)

<sup>1</sup>Chỉ định dùng thuốc điều trị bệnh mBCC được phê duyệt theo chương trình phê duyệt tăng tốc, căn cứ trên tốc độ đáp ứng của khối u và thời gian đáp ứng lâu. Chỉ định này có được phê duyệt tiếp hay không còn phụ thuộc xem giới chuyên môn xác minh và mô tả lợi ích lâm sàng như thế nào.

#### Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)

- để điều trị ban đầu cho những bệnh nhân mắc bệnh NSCLC, mang khối u có mức độ biểu hiện PD-L1 cao [Điểm tỷ lệ khối u (TPS)  $\geq$  50%] theo kết quả của xét nghiệm đã được FDA phê duyệt, không mang gen EGFR, ALK hoặc ROS1 bất thường, và:
  - tiền triển cục bộ, không thể dùng phương pháp phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc hóa trị thông thường hoặc
  - di căn. (1.3, 2.1)

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG THUỐC

Khuyến cáo dùng liều lượng 350 mg LIBTAYO trong một lần tiêm truyền qua tĩnh mạch trong thời gian 30 phút, 3 tuần một lần. (2.2)

## THÔNG TIN KÊ TOA ĐẦY ĐỦ: MỤC LỤC\*

### 1 CHỈ ĐỊNH VÀ MỤC ĐÍCH DÙNG THUỐC

- 1.1 Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da
- 1.2 Ung thư biểu mô tế bào đáy
- 1.3 Ung thư phổi không tế bào nhỏ

### 2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG THUỐC

- 2.1 Chọn bệnh nhân mắc NSCLC
- 2.2 Liều lượng khuyến cáo
- 2.3 Điều chỉnh liều lượng khi bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi
- 2.4 Pha chế và cách dùng thuốc

### 3 DẠNG BẢO CHẾ VÀ NỒNG ĐỘ

### 4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

### 5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- 5.1 Phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch nặng và gây tử vong
- 5.2 Phản ứng liên quan đến tiêm truyền
- 5.3 Biến chứng sau HSCT dị sinh
- 5.4 Độc tính đối với bào thai

### 6 PHẢN ỨNG BẤT LỢI

- 6.1 Kết quả thử nghiệm lâm sàng
- 6.2 Tính sinh miễn dịch

### 8 DÙNG THUỐC CHO NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

- 8.1 Phụ nữ mang thai

### DẠNG BẢO CHẾ VÀ NỒNG ĐỘ

Dạng tiêm: Dung dịch 350 mg/7 mL (50 mg/mL) trong lọ đơn liều. (3)

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không. (4)

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch (5.1)
  - Các phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch có thể rất nặng hoặc gây tử vong, có thể xảy ra ở bất kỳ mô hay hệ cơ quan nào, bao gồm: viêm phổi qua trung gian miễn dịch, viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch, viêm gan qua trung gian miễn dịch, bệnh nội tiết qua trung gian miễn dịch, phản ứng bất lợi trên da qua trung gian miễn dịch, rối loạn chức năng thận và viêm thận qua trung gian miễn dịch, thải ghép tạng đặc.
  - Theo dõi để phát hiện sớm và kiểm soát những phản ứng này. Đánh giá nồng độ men gan, creatinin và chức năng tuyến giáp vào lần khám ban đầu và định kỳ trong suốt quá trình điều trị.
  - Căn cứ vào mức độ nghiêm trọng của phản ứng để cho bệnh nhân tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc dùng LIBTAYO. (2.3)
- Phản ứng liên quan đến tiêm truyền: Tạm ngừng truyền, giảm tốc độ truyền hoặc ngưng truyền hẳn căn cứ trên mức độ nghiêm trọng của phản ứng. (2.3, 5.2)
- Biến chứng sau khi ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) dị sinh: Bệnh nhân có thể gặp biến chứng gây tử vong và nhiều biến chứng nghiêm trọng khác khi tiếp nhận HSCT dị sinh trước hoặc sau khi điều trị bằng kháng thể chặn PD-1/PD-L1. (5.3)
- Độc tính đối với thai nhi: Có thể gây hại thai nhi. Giải thích cho phụ nữ có khả năng mang thai biết nguy cơ tiềm ẩn đối với phôi thai và khuyến cáo dùng biện pháp tránh thai hiệu quả. (5.4, 8.1, 8.3)

### PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Phản ứng bất lợi thường gặp nhất ( $\geq$ 15%) bao gồm: đau cơ xương, mệt mỏi, phát ban và tiêu chảy. Giảm lympho bào, giảm nồng độ natri trong máu, giảm nồng độ photpho trong máu, tăng nồng độ aspartate aminotransferase, thiếu máu và tăng nồng độ kali trong máu là những kết quả xét nghiệm bất thường. Mức độ 3-4 thường gặp nhất ( $\geq$ 2%). (6.1)

Để báo cáo PHẢN ỨNG BẤT LỢI KHẢ NGHĨ, vui lòng gọi điện đến Regeneron theo số 1-877-542-8296 hoặc FDA theo số 1-800-FDA-1088 hoặc truy cập trang web [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DÙNG THUỐC CHO NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

Phụ nữ đang cho con bú: Khuyến cáo không cho con bú. (8.2)

Vui lòng tham khảo [phần 17](#) để biết THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN và Hướng dẫn dùng thuốc.

Chỉnh lý: 02/2021

8.2 Phụ nữ đang cho con bú

8.3 Phụ nữ và đàn ông có hệ sinh sản bình thường

8.4 Bệnh nhân nhi

8.5 Bệnh nhân cao tuổi

### 11 MÔ TẢ

### 12 DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

12.1 Cơ chế phát huy tác dụng

12.3 Dược động học

### 13 ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG

13.1 Sinh ung thư, sinh đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

13.2 Dược lý và/hoặc độc tính ở động vật

### 14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

14.1 Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (CSCC)

14.2 Ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC)

14.3 Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)

### 16 HÌNH THỨC ĐÓNG GÓI/CÁCH THỨC BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

### 17 THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN

\*Mục lục này không liệt kê những phần hoặc tiểu phần không có trong tờ thông tin kê toa đầy đủ.

## THÔNG TIN KÊ TOA ĐẦY ĐỦ

### 1 CHỈ ĐỊNH VÀ MỤC ĐÍCH DÙNG THUỐC

#### 1.1 Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da

LIBTAYO được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào vảy ở da di căn (mCSCC) hoặc CSCC tiến triển cục bộ (laCSCC) không thể điều trị bằng phương pháp phẫu thuật hoặc xạ trị.

#### 1.2 Ung thư biểu mô tế bào đáy

LIBTAYO được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân:

- mắc bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy tiến triển cục bộ (laBCC) trước đây được điều trị bằng thuốc ức chế đường truyền tín hiệu hoặc cho những bệnh nhân không ưa thuốc ức chế đường truyền tín hiệu.
- mắc bệnh BCC di căn (mBCC) trước đây được điều trị bằng thuốc ức chế đường truyền tín hiệu hoặc những bệnh nhân không ưa thuốc ức chế đường truyền tín hiệu. Chỉ định dùng thuốc điều trị bệnh mBCC được phê duyệt theo chương trình phê duyệt tăng tốc, căn cứ trên tốc độ đáp ứng của khối u và thời gian đáp ứng lâu. Chỉ định mBCC có được phê duyệt tiếp hay không còn phụ thuộc xem giới chuyên môn xác minh và mô tả lợi ích lâm sàng như thế nào.

#### 1.3 Ung thư phổi không tế bào nhỏ

LIBTAYO được chỉ định để điều trị ban đầu cho những bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), mang khối u có mức độ biểu hiện PD-L1 cao [Điểm tỷ lệ khối u (TPS)  $\geq 50\%$ ] theo kết quả của xét nghiệm đã được FDA phê duyệt [*vui lòng tham khảo phần [Liều lượng và cách dùng thuốc \(2.1\)](#)*] và không mang gen EGFR, ALK hoặc ROS1 bất thường và:

- tiến triển cục bộ, không thể dùng phương pháp phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc hóa trị thông thường hoặc
- di căn.

### 2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG THUỐC

#### 2.1 Chọn bệnh nhân mắc NSCLC

Khi chọn bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển cục bộ hoặc di căn dùng thuốc điều trị LIBTAYO, hãy căn cứ vào mức độ biểu hiện PD-L1 trên tế bào khối u [*vui lòng tham khảo phần [Nghiên cứu lâm sàng \(14.3\)](#)*].

Vui lòng truy cập trang <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics> để biết thông tin về các xét nghiệm phát hiện PD-L1 được FDA phê duyệt.

#### 2.2 Liều lượng khuyến cáo

Khuyến cáo dùng liều lượng 350 mg LIBTAYO trong một lần tiêm truyền qua tĩnh mạch, trong thời gian 30 phút, 3 tuần một lần cho đến khi nào bệnh tiến triển hoặc đến khi độ độc tính đạt đến mức không chấp nhận được.

## 2.3 Điều chỉnh liều lượng khi bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi

Khuyến cáo không giảm liều LIBTAYO. Nhìn chung hãy tạm thời cho bệnh nhân ngừng dùng LIBTAYO nếu bệnh nhân gặp phải phản ứng bất lợi qua trung gian tế bào (Mức độ 3). Cho bệnh nhân ngừng dùng LIBTAYO hoàn toàn nếu bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi qua trung gian tế bào nguy hiểm đến tính mạng (Mức độ 4), phản ứng qua trung gian miễn dịch nặng tái phát (Mức độ 3) cần điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch toàn thân hoặc không thể giảm liều corticosteroid xuống dưới mức liều tương đương prednisone 10 mg mỗi ngày trong vòng 12 tuần kể từ khi bắt đầu dùng steroid.

Điều chỉnh liều lượng LIBTAYO nếu bệnh nhân gặp các phản ứng bất lợi cần có biện pháp kiểm soát khác với những chỉ định tổng quan tóm lược trong [Bảng 1](#).

**Bảng 1: Mức điều chỉnh liều lượng khuyến cáo khi bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi**

Phản ứng bất lợi	Mức độ nghiêm trọng <sup>a</sup>	Điều chỉnh liều lượng
<b>Phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch</b> <i>[vui lòng tham khảo phần <a href="#">Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.1)</a>]</i>		
Viêm phổi	Mức độ 2	Tạm ngừng <sup>b</sup>
	Mức độ 3 hoặc 4	Ngừng hoàn toàn
Viêm đại tràng	Mức độ 2 hoặc 3	Tạm ngừng <sup>b</sup>
	Mức độ 4	Ngừng hoàn toàn
Viêm gan, khối u chưa lan sang gan	Nồng độ AST hoặc ALT tăng hơn 3 lần và lên đến 8 lần so với nồng độ ULN hoặc Bilirubin toàn phần tăng hơn 1,5 lần và lên đến 3 lần so với ULN	Tạm ngừng <sup>b</sup>
	Nồng độ AST hoặc ALT tăng hơn 8 lần so với nồng độ ULN hoặc Bilirubin toàn phần tăng hơn 3 lần so với ULN	Ngừng hoàn toàn

<b>Phản ứng bất lợi</b>	<b>Mức độ nghiêm trọng<sup>a</sup></b>	<b>Điều chỉnh liều lượng</b>
Viêm gan, khối u đã lan sang gan <sup>c</sup>	Nồng độ AST hoặc ALT tại lần khám ban đầu cao hơn 1 lần và lên đến 3 lần so với nồng độ ULN và tăng hơn 5 lần và lên đến 10 lần so với nồng độ ULN hoặc Nồng độ AST hoặc ALT tại lần khám ban đầu cao hơn 3 lần và lên đến 5 lần so với nồng độ ULN và tăng hơn 8 lần và lên đến 10 lần so với nồng độ ULN	Tạm ngừng <sup>b</sup>
	Nồng độ AST hoặc ALT tăng hơn 10 lần so với nồng độ ULN hoặc Bilirubin toàn phần tăng hơn 3 lần so với nồng độ ULN	Ngừng hoàn toàn
Bệnh nội tiết	Mức độ 3 hoặc 4	Tạm ngừng cho đến khi nào bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng hoặc ngừng hoàn toàn, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng
Viêm thận, rối loạn chức năng thận	Nồng độ creatinine trong máu tăng, Mức độ 2 hoặc 3	Tạm ngừng <sup>b</sup>
	Nồng độ creatinine trong máu tăng, Mức độ 4	Ngừng hoàn toàn
Da tróc vảy Bệnh da liễu	Nghi ngờ mắc SJS, TEN hoặc DRESS	Tạm ngừng <sup>b</sup>
	Đã xác nhận mắc SJS, TEN hoặc DRESS	Ngừng hoàn toàn
Viêm cơ tim	Mức độ 2, 3 hoặc 4	Ngừng hoàn toàn
Nhiễm độc tế bào thần kinh	Mức độ 2	Tạm ngừng <sup>b</sup>
	Mức độ 3 hoặc 4	Ngừng hoàn toàn
<b>Các phản ứng bất lợi khác</b>		
Phản ứng liên quan đến tiêm truyền [ <i>vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.2)</i> ]	Mức độ 1 hoặc 2	Tạm ngừng truyền hoặc giảm tốc độ truyền
	Mức độ 3 hoặc 4	Ngừng hoàn toàn

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, ULN=điểm tối đa giới hạn bình thường, SJS=Hội chứng Stevens-Johnson, TEN=hoại tử biểu bì do nhiễm độc, DRESS=Phát ban, khởi phát triệu chứng toàn thân và tăng bạch cầu ái toan do dùng thuốc

- a. Dựa trên các Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia, phiên bản 4.0
- b. Tiếp tục cho dùng thuốc đối với những bệnh nhân đã khởi hẳn hoặc khởi một phần (Mức độ 0 đến 1) sau khi giảm dần liều corticosteroid. Ngừng hoàn toàn nếu bệnh nhân không khởi hẳn hoặc không khởi một phần trong vòng 12 tuần kể từ khi bắt đầu dùng steroid hoặc không thể giảm liều prednisone xuống dưới 10 mg mỗi ngày (hoặc liều tương đương) trong vòng 12 tuần kể từ khi bắt đầu dùng steroid.
- c. Nếu nồng độ AST và ALT thấp hơn hoặc bằng nồng độ ULN vào lần khám ban đầu, hãy tạm ngừng hoặc ngừng hoàn toàn LIBTAYO dựa trên khuyến cáo đối với bệnh viêm gan, khối u chưa lan sang gan

## 2.4 Pha chế và cách dùng thuốc

- Trước khi truyền thuốc, hãy kiểm tra bằng mắt xem thuốc có xuất hiện hạt vật chất nào không hay thuốc có bị mất màu không. LIBTAYO là một dung dịch trong suốt đến hơi trắng đục, không màu đến vàng nhạt, có thể chứa lượng nhỏ các hạt từ hơi mờ đến trắng. Thải bỏ lọ thuốc nếu dung dịch bị vẩn đục, mất màu hoặc chứa các hạt vật chất lạ, khác với lượng nhỏ các hạt từ hơi mờ đến trắng.

### Pha chế

- Không lắc.
- Rút 7 mL thuốc từ lọ, pha loãng với 0,9% dung dịch tiêm Natri Clorua, USP hoặc 5% dung dịch tiêm Dextrose, USP để đạt đến nồng độ cuối cùng trong khoảng từ 1 mg/mL đến 20 mg/mL.
- Khuấy nhẹ để hòa dung dịch loãng. Không lắc.
- Thải bỏ phần thuốc không sử dụng hoặc chất thải, nếu có.

### Bảo quản dung dịch tiêm truyền

- Bảo quản tại nhiệt độ phòng tối đa 25°C (77°F) trong tối đa 8 tiếng kể từ khi pha chế đến khi kết thúc tiêm truyền hoặc tại 2°C đến 8°C (36°F đến 46°F) trong thời gian tối đa 24 tiếng kể từ khi pha chế đến khi kết thúc tiêm truyền.
- Để dung dịch loãng về mức nhiệt độ phòng trước khi tiêm truyền cho bệnh nhân.
- Không bảo quản đông lạnh.

### Dùng thuốc

- Dùng dây truyền tĩnh mạch gắn đầu lọc vô trùng, loại nằm trong dây hoặc ngoài dây có kích thước từ 0,2 micron đến 5 micron để truyền thuốc qua tĩnh mạch trong thời gian 30 phút.

## 3 DẠNG BÀO CHẾ VÀ NỒNG ĐỘ

Dạng tiêm: 350 mg/7 mL (50 mg/mL) dung dịch trong suốt đến hơi trắng đục, không màu đến vàng nhạt, có thể chứa lượng nhỏ các hạt từ hơi mờ đến trắng, đựng trong lọ đơn liều.

## 4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không.

## 5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### 5.1 Phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch nặng và gây tử vong

LIBTAYO là kháng thể đơn dòng thuộc nhóm thuốc liên kết với thụ thể tử được lập trình 1 (PD-1) hoặc phối tử PD 1 (PD-L1) để chặn con đường PD-1/PD-L1, giải phóng cơ chế ức chế đáp ứng miễn dịch, do đó có nguy cơ phá vỡ khả năng dung nạp ngoại vi và gây ra các phản ứng bất lợi qua trung gian tế bào. Phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc chỉ liệt kê các phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch thường gặp, chứ không phải tất cả các phản ứng qua trung gian miễn dịch nặng và gây tử vong.

Các phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch có thể rất nặng hoặc gây tử vong, có thể xảy ra ở bất kỳ mô hay hệ cơ quan nào. Bệnh nhân có thể gặp phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch vào bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu truyền kháng thể chặn PD-1/PD-L1. Mặc dù các phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch thường biểu hiện ngay trong quá trình bệnh nhân điều trị bằng kháng thể chặn PD-1/PD-L1, nhưng cũng có những phản ứng bất lợi qua trung gian tế bào hiệu biến sau khi bệnh nhân ngừng truyền kháng thể chặn PD-1/PD-L1. Bệnh nhân có thể đồng thời gặp nhiều phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan trong cơ thể.

Cần phải sớm phát hiện và kiểm soát những phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân khi dùng kháng thể chặn PD-1/PD-L1. Hãy theo dõi sát sao để phát hiện ra triệu chứng và dấu hiệu biểu hiện lâm sàng của những phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch tiềm ẩn. Đánh giá nồng độ men gan, creatinin và chức năng tuyến giáp vào lần khám ban đầu và định kỳ trong suốt quá trình điều trị. Nếu nghi ngờ bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch, hãy tiến hành thăm khám chẩn đoán kỹ lưỡng để loại bỏ các căn nguyên bệnh khác, bao gồm cả nhiễm trùng. Tiến hành kiểm soát y tế kịp thời, bao gồm cả hội chẩn chuyên khoa, nếu thấy phù hợp.

Việc cho bệnh nhân tạm ngừng hay ngừng hoàn toàn việc dùng thuốc LIBTAYO tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng [*vui lòng tham khảo phần [Liều lượng và cách dùng thuốc \(2.3\)](#)*]. Nói chung, nếu bệnh nhân phải tạm ngừng hoặc ngừng hoàn toàn việc dùng thuốc LIBTAYO, hãy cho bệnh nhân dùng liệu pháp corticosteroid toàn thân (1 đến 2 mg/kg/ngày prednisone hoặc chất tương đương) cho đến khi nào các phản ứng thuyên giảm, giảm xuống Mức độ 1 hoặc thấp hơn. Sau khi các phản ứng đã thuyên giảm xuống Mức độ 1 hoặc thấp hơn, hãy giảm dần liều lượng corticosteroid và tiếp tục giảm dần trong tối thiểu 1 tháng. Hãy cân nhắc dùng các loại thuốc ức chế miễn dịch toàn thân khác cho những bệnh nhân không kiểm soát được phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch bằng corticosteroid.

Phân bên dưới trình bày các quy định kiểm soát độc tính đối với những phản ứng bất lợi mà không nhất thiết phải dùng steroid toàn thân (ví dụ: bệnh nội tiết và bệnh da liễu).

#### Viêm phổi qua trung gian miễn dịch

LIBTAYO có thể gây viêm phổi qua trung gian miễn dịch. Với bệnh viêm phổi qua trung gian miễn dịch, bệnh nhân bắt buộc phải dùng corticosteroid toàn thân hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác và bệnh này không xác định được căn nguyên rõ ràng. Ở những bệnh nhân điều trị bằng kháng thể chặn PD-1/PD-L1 khác, tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi cao hơn so với những bệnh nhân đã được xạ trị khối u trong lồng ngực từ trước.

Viêm phổi qua trung gian miễn dịch xảy ra ở 3,2% (26/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 4 (0,5%), Mức độ 3 (0,5%) và Mức độ 2 (2,1%). Biến cố viêm phổi

này khiến 1,4% bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO và 2,1% phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

Tất cả các bệnh nhân bị viêm phổi đều phải dùng corticosteroid toàn thân. 58% trong số 26 bệnh nhân đã khỏi viêm phổi. Trong số 17 bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO vì viêm phổi, 9 bệnh nhân đã bắt đầu được truyền lại LIBTAYO sau khi thuyên giảm triệu chứng; trong số đó, 3/9 bệnh nhân (33%) đã tái phát viêm phổi.

#### Viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch

LIBTAYO có thể gây viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch. Với bệnh viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch, bệnh nhân bắt buộc phải dùng corticosteroid toàn thân hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác và bệnh này không xác định được căn nguyên rõ ràng. Tiêu chảy là biểu hiện đặc trưng của bệnh viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch. Tình trạng tái hoạt/nhiễm vi-rút cytomegalo (CMV) đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch kháng corticosteroid, được điều trị bằng kháng thể chặn PD-1/PD-L1. Nếu bệnh nhân bị viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch, hãy xét nghiệm tìm nguồn nhiễm trùng lại để loại bỏ các căn nguyên bệnh khác.

Viêm đại tràng qua trung gian miễn dịch xảy ra ở 2,2% (18/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 3 (0,9%) và Mức độ 2 (1,1%). Biến cố viêm đại tràng này khiến 0,4% bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO và 1,5% phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

Tất cả các bệnh nhân bị viêm đại tràng đều phải dùng corticosteroid toàn thân. 39% trong số 18 bệnh nhân đã khỏi viêm đại tràng. Trong số 12 bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO vì viêm đại tràng, 4 bệnh nhân đã bắt đầu truyền lại LIBTAYO sau khi thuyên giảm triệu chứng; trong số đó, 3/4 bệnh nhân (75%) đã tái phát viêm đại tràng.

#### Viêm gan qua trung gian miễn dịch

LIBTAYO có thể gây viêm gan qua trung gian miễn dịch. Với bệnh viêm gan qua trung gian miễn dịch, bệnh nhân bắt buộc phải dùng corticosteroid toàn thân hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác và bệnh này không xác định được căn nguyên rõ ràng.

Viêm gan qua trung gian miễn dịch xảy ra ở 2% (16/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi gây tử vong (0,1%), ở Mức độ 4 (0,1%), Mức độ 3 (1,4%) và Mức độ 2 (0,2%). Biến cố viêm gan này khiến 1,2% bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO và 0,5% phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

Tất cả các bệnh nhân bị viêm gan đều phải dùng corticosteroid toàn thân. Mười chín phần trăm (19%) trong số những bệnh nhân này (3/16) phải dùng thêm một loại thuốc ức chế miễn dịch khác nữa là mycophenolate. 50% trong số 16 bệnh nhân đã khỏi viêm gan. Trong số 5 bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO vì viêm gan, 3 bệnh nhân đã bắt đầu truyền lại thuốc LIBTAYO sau khi triệu chứng thuyên giảm; trong số đó, không bệnh nhân nào tái phát viêm gan.

#### Bệnh nội tiết qua trung gian miễn dịch

##### *Suy tuyến thượng thận*

LIBTAYO có thể gây suy tuyến thượng thận nguyên phát hoặc thứ phát. Nếu tình trạng suy tuyến thượng thận nghiêm trọng từ Mức độ 2 trở lên, hãy cho bệnh nhân dùng thuốc toàn thân, gồm cả thuốc thay thế hoóc-môn theo chỉ định lâm sàng. Việc cho bệnh nhân tạm ngừng dùng

thuốc LIBTAYO hay không tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng [*vui lòng tham khảo phần Liều lượng và cách dùng thuốc (2.3)*].

Tình trạng suy tuyến thượng thận xảy ra ở 0,4% (3/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 3 (0,4%). Tình trạng suy tuyến thượng thận khiến 1 (0,1%) bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO. Không phải bệnh nhân nào bị suy tuyến thượng thận cũng phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO. Tất cả các bệnh nhân bị suy tuyến thượng thận đều phải dùng corticosteroid toàn thân; trong số đó 67% (2/3) bệnh nhân vẫn còn phải dùng corticosteroid toàn thân. Chưa bệnh nhân nào khỏi bệnh suy tuyến thượng thận vào thời điểm lấy dữ liệu.

#### *Viêm tuyến yên*

LIBTAYO có thể gây viêm tuyến yên qua trung gian miễn dịch. Viêm tuyến yên có thể biểu hiện thành các triệu chứng ác tính liên quan đến hàng loạt tác động chẳng hạn như đau đầu, sợ ánh sáng hoặc suy giảm trường nhìn. Viêm tuyến yên có thể gây giảm năng tuyến yên. Cho bệnh nhân dùng thuốc thay thế hoóc-môn theo chỉ định lâm sàng. Việc cho bệnh nhân tạm ngừng hay ngừng hoàn toàn việc dùng thuốc LIBTAYO tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng [*vui lòng tham khảo phần Liều lượng và cách dùng thuốc (2.3)*].

Viêm tuyến yên qua trung gian miễn dịch xảy ra ở 0,4% (3/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 3 (0,2%) và Mức độ 2 (0,1%). Tình trạng viêm tuyến yên này khiến 1 (0,1%) bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO và 1 (0,1%) bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO. 67% (2/3) bệnh nhân bị viêm tuyến yên phải dùng corticosteroid toàn thân. Chưa bệnh nhân nào khỏi bệnh suy tuyến yên vào thời điểm lấy dữ liệu.

#### *Rối loạn chức năng tuyến giáp*

LIBTAYO có thể gây rối loạn chức năng tuyến giáp qua trung gian miễn dịch. Tình trạng rối loạn chức năng tuyến giáp có thể biểu hiện hoặc không biểu hiện thành bệnh nội tiết. Giảm năng tuyến giáp có thể xảy ra sau tăng năng tuyến giáp. Cho bệnh nhân dùng thuốc thay thế hoóc-môn hoặc kiểm soát tình trạng tăng năng tuyến giáp theo chỉ định lâm sàng. Việc cho bệnh nhân tạm ngừng hay ngừng hoàn toàn việc dùng thuốc LIBTAYO tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng [*vui lòng tham khảo phần Liều lượng và cách dùng thuốc (2.3)*].

*Viêm tuyến giáp:* Tình trạng viêm tuyến giáp xảy ra ở 0,6% (5/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 2 (0,2%). Không bệnh nhân nào phải ngừng dùng LIBTAYO do viêm tuyến giáp. Bệnh viêm tuyến giáp khiến 1 bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO. Không phải bệnh nhân nào bị viêm tuyến giáp cũng phải dùng corticosteroid toàn thân. Chưa bệnh nhân nào khỏi bệnh viêm tuyến giáp vào thời điểm lấy dữ liệu.

Nghiên cứu cũng ghi nhận trường hợp tăng nồng độ hoóc-môn kích thích tuyến giáp trong máu và giảm nồng độ hoóc-môn kích thích tuyến giáp trong máu.

*Tăng năng tuyến giáp:* Tình trạng tăng năng tuyến giáp xảy ra ở 3,2% (26/810) bệnh nhân dùng thuốc LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 2 (0,9%). Không bệnh nhân nào phải ngừng dùng thuốc điều trị do tăng năng tuyến giáp. Tình trạng tăng năng tuyến giáp này khiến 0,5% bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

3,8% (1/26) bệnh nhân bị tăng năng tuyến giáp phải dùng corticosteroid toàn thân. 50% trong số 26 bệnh nhân đã khỏi tăng năng tuyến giáp. Trong số 4 bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc



LIBTAYO vì tăng năng tuyến giáp, 2 bệnh nhân đã bắt đầu truyền lại LIBTAYO sau khi triệu chứng thuyên giảm; trong số đó, không bệnh nhân nào tái phát tình trạng tăng năng tuyến giáp.

*Giảm năng tuyến giáp:* Tình trạng giảm năng tuyến giáp xảy ra ở 7% (60/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 2 (6%). Tình trạng giảm năng tuyến giáp khiến 1 (0,1%) bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO. Tình trạng giảm năng tuyến giáp này khiến 1,1% bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

Không phải bệnh nhân nào bị giảm năng tuyến giáp cũng phải dùng corticosteroid toàn thân. 8,3% trong số 60 bệnh nhân đã khỏi bệnh giảm năng tuyến giáp. Phần lớn số bệnh nhân bị giảm năng tuyến giáp đều phải dùng thuốc thay thế hoóc-môn tuyến giáp trong thời gian dài.

Trong số 9 bệnh nhân phải tạm ngừng LIBTAYO vì giảm năng tuyến giáp, 1 bệnh nhân đã bắt đầu truyền lại LIBTAYO sau khi thuyên giảm triệu chứng; 1 bệnh nhân phải theo tiếp liệu pháp thay thế hoóc-môn tuyến giáp.

*Bệnh tiểu đường tuýp 1, có thể kèm theo tình trạng nhiễm toan ceton do tiểu đường.*

Hãy theo dõi bệnh nhân để xem bệnh nhân có tăng đường huyết hay có các dấu hiệu và triệu chứng khác của bệnh tiểu đường hay không. Cho bệnh nhân dùng insulin theo chỉ định lâm sàng. Việc cho bệnh nhân tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO hay không tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng [*vui lòng tham khảo phần Liều lượng và cách dùng thuốc (2.3)*].

Bệnh tiểu đường loại 1 xảy ra ở 0,1% (1/810) bệnh nhân, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 4 (0,1%). Không bệnh nhân nào phải ngừng dùng thuốc điều trị do bệnh tiểu đường loại 1. Bệnh tiểu đường loại 1 khiến 0,1% bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

#### Viêm thận kèm rối loạn chức năng thận

LIBTAYO có thể gây viêm thận qua trung gian miễn dịch. Với bệnh viêm thận qua trung gian miễn dịch, bệnh nhân bắt buộc phải dùng corticosteroid toàn thân hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác và bệnh này không xác định được căn nguyên rõ ràng.

Viêm thận qua trung gian miễn dịch xảy ra ở 0,6% (5/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi gây tử vong (0,1%), ở Mức độ 3 (0,1%) và Mức độ 2 (0,4%). Biến cố viêm thận này khiến 0,1% bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO và 0,4% bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

Tất cả các bệnh nhân bị viêm thận đều phải dùng corticosteroid toàn thân. 80% trong số 5 bệnh nhân đã khỏi bệnh viêm thận. Trong số 3 bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO vì viêm thận, 2 bệnh nhân đã bắt đầu truyền lại LIBTAYO sau khi thuyên giảm triệu chứng; trong số đó, không bệnh nhân nào tái phát viêm thận.

#### Phản ứng bất lợi trên da qua trung gian miễn dịch

LIBTAYO có thể gây phát ban hay viêm da qua trung gian miễn dịch. Với phản ứng bất lợi trên da qua trung gian miễn dịch, bệnh nhân bắt buộc phải dùng corticosteroid toàn thân hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác và bệnh này không xác định được căn nguyên rõ ràng. Viêm da tróc vảy, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì do nhiễm độc (TEN) và DRESS (Phát ban, khởi phát triệu chứng toàn thân và tăng bạch cầu ái toan do dùng thuốc) đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng kháng thể chặn PD-1/PD-L1. Có thể chỉ cần dùng thuốc dưỡng ẩm bôi ngoài da và/hoặc corticosteroid bôi ngoài da để điều trị tình trạng phát ban không tróc vảy nhẹ

đến vừa. Việc cho bệnh nhân tạm ngừng hay ngừng hoàn toàn việc dùng thuốc LIBTAYO tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng [*vui lòng tham khảo phần [Liều lượng và cách dùng thuốc \(2.3\)](#)*].

Phản ứng bất lợi trên da qua trung gian miễn dịch xảy ra ở 1,6% (13/810) bệnh nhân dùng LIBTAYO, gồm cả phản ứng bất lợi ở Mức độ 3 (0,9%) và Mức độ 2 (0,6%). Phản ứng bất lợi trên da này khiến 0,1% bệnh nhân phải hoàn toàn ngừng dùng thuốc LIBTAYO và 1,4% bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO.

Tất cả các bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi trên da qua trung gian miễn dịch đều phải dùng corticosteroid toàn thân. 69% trong số 13 bệnh nhân đã khỏi phản ứng bất lợi trên da qua trung gian miễn dịch. Trong số 11 bệnh nhân phải tạm ngừng dùng thuốc LIBTAYO vì gặp phản ứng bất lợi trên da, 7 bệnh nhân đã bắt đầu truyền lại LIBTAYO sau khi triệu chứng thuyên giảm; trong số đó, 43% (3/7) bệnh nhân đã tái phát phản ứng bất lợi trên da.

#### Các phản ứng bất lợi khác qua trung gian miễn dịch

Dưới đây là những phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch có ý nghĩa về mặt lâm sàng, xảy ra với tỷ lệ <1% trong số 810 bệnh nhân dùng LIBTAYO hoặc xảy ra ở cả những bệnh nhân dùng những kháng thể chặn PD-1/PD-L1 khác. Một số phản ứng bất lợi trong số này có mức độ nặng hoặc gây tử vong.

*Tim/mạch:* Viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, viêm mạch

*Hệ thần kinh:* Viêm màng não, viêm não, viêm tủy và bệnh hủy myelin, hội chứng nhược cơ/bệnh nhược cơ (bao gồm cả đợt cấp), hội chứng Guillain-Barre, liệt dây thần kinh, bệnh thần kinh tự miễn

*Mắt:* Viêm màng bồ đào, viêm mống mắt và các độc tố gây viêm mắt khác. Một số trường hợp có thể liên quan đến việc bong võng mạc. Bệnh nhân có thể gặp nhiều cấp độ suy giảm thị lực, bao gồm cả mù lòa. Nếu bệnh nhân bị viêm màng bồ đào cùng các phản ứng bất lợi khác qua trung gian miễn dịch, hãy coi đó là hội chứng giống Vogt-Koyanagi-Harada, vì hội chứng này cần dùng đến thuốc điều trị steroid toàn thân để giảm nguy cơ mất thị lực vĩnh viễn.

*Dạ dày-ruột:* Viêm tụy, bao gồm tăng nồng độ amylase và lipase trong huyết thanh, viêm dạ dày, viêm tá tràng, viêm miệng

*Mô liên kết và mô cơ xương:* Viêm cơ/viêm đa cơ, tiêu cơ vân và di chứng liên quan, bao gồm suy thận, viêm khớp, đau cơ dạng thấp

*Nội tiết:* Suy tuyến cận giáp

*Khác (Huyết học/miễn dịch):* Thiếu máu tán huyết, thiếu máu bất sản, hội chứng hoạt hóa đại thực bào, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, viêm hạch hoại tử mô bào (viêm hạch Kikuchi), bệnh u hạt, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, thải ghép tạng đặc

## **5.2 Phản ứng liên quan đến tiêm truyền**

0,1% bệnh nhân truyền duy nhất một loại thuốc LIBTAYO gặp các phản ứng nặng liên quan đến tiêm truyền (Mức độ 3). Hãy theo dõi bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng liên quan đến tiêm truyền. Buồn nôn, sốt, phát ban và khó thở là những triệu chứng thường gặp nhất của phản ứng liên quan đến tiêm truyền.

Tạm ngưng truyền, giảm tốc độ truyền hoặc ngưng truyền hẳn LIBTAYO căn cứ vào mức độ nghiêm trọng của phản ứng [*vui lòng tham khảo phần [Liều lượng và cách dùng thuốc \(2.3\)](#)*].

### 5.3 Biến chứng sau HSCT dị sinh

Bệnh nhân có thể gặp biến chứng gây tử vong và các biến chứng nghiêm trọng khác khi cấy ghép tế bào mầm (HSCT) dị sinh trước hoặc sau khi điều trị bằng kháng thể chặn PD-1/PD-L1. Các biến chứng liên quan đến cấy ghép bao gồm bệnh ghép chống chủ (GVHD) cực cấp tính, GVHD cấp tính, GVHD mạn tính, bệnh tắc tĩnh mạch gan (VOD) sau khi giảm liều trình điều trị và hội chứng sốt cần dùng steroid (không xác định nguyên nhân gây nhiễm trùng). Những biến chứng này có thể xảy ra mặc dù bệnh nhân được can thiệp trong thời gian từ khi dùng kháng thể chặn PD-1/PD-L1 đến khi cấy ghép HSCT dị sinh.

Hãy theo dõi sát sao bệnh nhân để phát hiện dấu hiệu của biến chứng liên quan đến cấy ghép và can thiệp kịp thời. Cân nhắc mặt lợi và mặt hại khi điều trị bằng kháng thể chặn PD-1/PD-L1 trước hoặc sau khi HSCT dị sinh.

### 5.4 Độc tính đối với bào thai

Cơ chế phát huy tác dụng của LIBTAYO có thể gây hại cho bào thai nếu dùng cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng tác dụng ức chế đường truyền tín hiệu PD-1/PD-L1 có thể tăng nguy cơ thai trừ bào thai đang phát triển qua trung gian miễn dịch, gây chết bào thai. Giải thích cho phụ nữ có khả năng mang thai biết rủi ro đối với bào thai. Khuyến cáo phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian dùng thuốc điều trị LIBTAYO và trong ít nhất 4 tháng sau khi dùng liều cuối cùng [*vui lòng tham khảo phần Dùng thuốc cho nhóm đối tượng cụ thể (8.1, 8.3)*].

## 6 PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Dưới đây là các phản ứng bất lợi nghiêm trọng. Thông tin cụ thể được trình bày ở phần khác trong tài liệu.

- Phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch nặng và gây tử vong [*vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.1)*]
- Phản ứng liên quan đến tiêm truyền [*vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.2)*]
- Biến chứng sau HSCT dị sinh [*vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.3)*]

### 6.1 Kết quả thử nghiệm lâm sàng

Vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong nhiều điều kiện khác nhau, nên tỷ lệ xảy ra phản ứng bất lợi quan sát thấy ở thử nghiệm lâm sàng về loại thuốc này không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ quan sát thấy ở thử nghiệm lâm sàng trên một loại thuốc khác và tỷ lệ đó có thể không phản ánh đúng tỷ lệ quan sát thấy trong thực tế.

Dữ liệu trong phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc là dữ liệu thu được từ 810 bệnh nhân dùng một loại thuốc LIBTAYO trong ba nghiên cứu nhân mở, đơn nhánh, đa đoàn hệ (Nghiên cứu 1423, Nghiên cứu 1540 và Nghiên cứu 1620) và một nghiên cứu nhân mở, chọn ngẫu nhiên, đa trung tâm (Nghiên cứu 1624). Những nghiên cứu này đã thu nhận 219 bệnh nhân mắc CSCC tiến triển (Nghiên cứu 1540 và 1423), 132 bệnh nhân mắc bệnh BCC tiến triển (Nghiên cứu 1620), 355 bệnh nhân mắc NSCLC (Nghiên cứu 1624) và 104 bệnh nhân mang các khối u đặc

tiến triển khác (Nghiên cứu 1423). Bệnh nhân được tiêm truyền LIBTAYO qua đường tĩnh mạch với liều lượng 3 mg/kg, 2 tuần một lần (n=235), 350 mg 3 tuần một lần (n=543) hoặc các liều lượng khác (n=32; 1 mg/kg 2 tuần một lần, 10 mg/kg 2 tuần một lần, 200 mg 2 tuần một lần). Trong số 810 bệnh nhân, 57% bệnh nhân dùng thuốc trong  $\geq 6$  tháng và 25% dùng thuốc trong  $\geq 12$  tháng. Trong nhóm đối tượng xét độ an toàn, phản ứng bất lợi thường gặp nhất ( $\geq 15\%$ ) bao gồm: đau cơ xương, mệt mỏi, phát ban và tiêu chảy. Giảm lympho bào, giảm nồng độ natri trong máu, giảm nồng độ photpho trong máu, tăng nồng độ aspartate aminotransferase, thiếu máu và tăng nồng độ kali trong máu là những kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3-4 thường gặp nhất ( $\geq 2\%$ ).

#### Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (CSCC)

Nhóm nghiên cứu đánh giá độ an toàn của LIBTAYO trên 219 bệnh nhân mắc CSCC tiến triển (bệnh tiến triển cục bộ hoặc di căn) ở Nghiên cứu 1423 và Nghiên cứu 1540 [*vui lòng tham khảo phần Nghiên cứu lâm sàng (14.1)*]. Trong số 219 bệnh nhân này, 131 bệnh nhân mắc mCSCC (di căn sang hạch hoặc di căn đến bộ phận ở xa) và 88 bệnh nhân mắc laCSCC. Bệnh nhân được truyền LIBTAYO qua tĩnh mạch với liều lượng 1 mg/kg 2 tuần một lần (n=1), 3 mg/kg 2 tuần một lần (n=162) hoặc 350 mg 3 tuần một lần (n=56) cho đến khi bệnh tiến triển, đến khi độ độc tính đạt đến mức không chấp nhận được hoặc đến khi kết thúc liệu trình điều trị dự kiến. Khoảng thời gian dùng thuốc trung vị là 38 tuần (2 tuần đến 110 tuần).

Đặc điểm của nhóm đối tượng xét độ an toàn như sau: độ tuổi trung vị là 72 (38 đến 96 tuổi), nam giới chiếm 83%, người Da trắng chiếm 96% và chỉ số toàn trạng (PS) theo Tổ chức Ung thư Hợp tác Châu Âu (ECOG) là 0 (44%) và 1 (56%).

35% bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi nghiêm trọng. Viêm phổi kẽ, viêm tế bào, nhiễm trùng máu và viêm phổi thùy là những phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở ít nhất 2% bệnh nhân.

8% bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc hoàn toàn do gặp phản ứng bất lợi. Những phản ứng bất lợi khiến bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc hoàn toàn bao gồm: viêm phổi kẽ, ho, viêm phổi thùy, viêm não, viêm màng não vô khuẩn, viêm gan, đau khớp, nhược cơ, đau cổ, hoại tử mô mềm, hội chứng đau cục bộ phức hợp, hôn mê, bệnh vẩy nến, ban sần, viêm niêm mạc trực tràng và trạng thái lú lẫn.

Mệt mỏi, phát ban, tiêu chảy, đau cơ xương và buồn nôn là những phản ứng bất lợi thường gặp nhất ( $\geq 20\%$ ). Viêm tế bào, thiếu máu, tăng huyết áp, viêm phổi thùy, đau cơ xương, mệt mỏi, viêm phổi kẽ, nhiễm trùng máu, nhiễm trùng da và tăng nồng độ canxi trong máu là những phản ứng bất lợi Mức độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất ( $\geq 2\%$ ). Giảm lympho bào, thiếu máu, giảm nồng độ natri trong máu và giảm nồng độ photpho trong máu là những kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất ( $\geq 4\%$ ) và có chiều hướng xấu đi so với lần khám ban đầu.

**Bảng 2** tóm lược những phản ứng bất lợi xảy ra ở  $\geq 10\%$  bệnh nhân và **Bảng 3** tóm lược những kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4 có chiều hướng xấu đi so với lần khám ban đầu ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân dùng LIBTAYO.

**Bảng 2: Phản ứng bất lợi ở  $\geq 10\%$  bệnh nhân mắc CSCC tiến triển dùng LIBTAYO trong Nghiên cứu 1423 và Nghiên cứu 1540**

Phản ứng bất lợi	LIBTAYO N = 219	
	Tất cả mức độ %	Mức độ 3-4 %
<b>Toàn thân và tại vị trí tiêm thuốc</b>		
Mệt mỏi <sup>a</sup>	34	3
<b>Mô da và mô dưới da</b>		
Phát ban <sup>b</sup>	31	1
Ngứa <sup>c</sup>	18	0
<b>Dạ dày-ruột</b>		
Tiêu chảy <sup>d</sup>	25	0,5
Buồn nôn	21	0
Táo bón	13	0,5
Nôn	10	0,5
<b>Mô liên kết và mô cơ xương</b>		
Đau cơ xương <sup>e</sup>	24	3
Đau khớp	11	1
<b>Hệ hô hấp</b>		
Ho <sup>f</sup>	14	0
<b>Huyết học</b>		
Thiếu máu	11	4
<b>Nội tiết</b>		
Giảm năng tuyến giáp	10	0
<b>Trao đổi chất và dinh dưỡng</b>		
Chán ăn	10	0

Độ độc tính được phân mức độ dựa trên các Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia (NCI CTCAE), phiên bản 4.03

- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng mệt mỏi và suy nhược
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng phát ban, ban sần, ban đỏ, viêm da, viêm da thể bong, phát ban toàn thân, bong nước tự miễn, hồng ban, ban thể phẳng, ban ngứa, ban đỏ nhiễm sắc, vảy nến và phản ứng da
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng ngứa và ngứa dị ứng
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng tiêu chảy và viêm đại tràng
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng đau cổ, đau tứ chi, đau cơ, đau cơ xương và đau cổ
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng ho và hội chứng ho từ đường hô hấp trên

**Bảng 3: Kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4 có chiều hướng xấu đi so với lần khám ban đầu ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân mắc CSCC tiến triển dùng LIBTAYO trong Nghiên cứu 1423 và Nghiên cứu 1540**

Kết quả xét nghiệm bất thường	Mức độ 3-4 (%) <sup>a</sup>
<b>Hóa học</b>	
Tăng nồng độ aspartate aminotransferase	2
Tăng INR	2
<b>Huyết học</b>	
Giảm lympho bào	9
Thiếu máu	5
<b>Chất điện giải</b>	
Giảm nồng độ natri trong máu	5
Giảm nồng độ photpho trong máu	4
Tăng nồng độ canxi trong máu	2

Độ độc tính được phân mức độ dựa trên NCI CTCAE phiên bản 4.03

- a. Tỷ lệ phần trăm được tính dựa trên số lượng bệnh nhân mang trong mình ít nhất 1 giá trị khả dụng cho tham số đó sau lần khám ban đầu

#### Ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC)

Nhóm nghiên cứu đánh giá độ an toàn của LIBTAYO trên 132 bệnh nhân mắc BCC tiến triển (mBCC N=48, laBCC N=84) trong thử nghiệm nhân mở, một nhánh (Nghiên cứu 1620) [*vui lòng tham khảo phần Nghiên cứu lâm sàng (14.2)*]. Bệnh nhân được tiêm truyền 350 mg LIBTAYO qua đường tĩnh mạch 3 tuần một lần, trong thời gian tối đa 93 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc đến khi độ độc tính đạt đến mức không chấp nhận được. Khoảng thời gian dùng thuốc trung vị là 42 tuần (khoảng thời gian: 2,1 tuần đến 94 tuần).

Đặc điểm của nhóm đối tượng xét độ an toàn như sau: độ tuổi trung vị là 68 (38 đến 90 tuổi), nam giới chiếm 67%, người Da trắng chiếm 74% và chỉ số toàn trạng (PS) theo ECOG là 0 (62%) và 1 (38%).

32% bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi nghiêm trọng. Viêm đường tiết niệu, viêm đại tràng, tổn thương thận cấp tính, suy tuyến thượng thận, thiếu máu, ung thư nhiễm trùng và buồn ngủ là những phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở  $> 1,5\%$  (ít nhất 2 bệnh nhân). 1,5% bệnh nhân dùng LIBTAYO gặp phản ứng bất lợi gây tử vong, bao gồm tổn thương thận cấp tính và hội chứng suy mòn.

13% bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc LIBTAYO hoàn toàn do phản ứng bất lợi. Viêm đại tràng và suy giảm sức khỏe thể chất toàn thân là những phản ứng bất lợi khiến  $> 1,5\%$  (ít nhất 2 bệnh nhân) phải ngừng dùng thuốc LIBTAYO hoàn toàn.

34% bệnh nhân bị lùi lịch truyền LIBTAYO do gặp phản ứng bất lợi. Tăng nồng độ creatinin trong máu, tiêu chảy, viêm đại tràng, mệt mỏi, đau đầu, viêm phổi kẽ và viêm đường tiết niệu là những phản ứng bất lợi khiến  $> 2\%$  bệnh nhân (ít nhất 3 bệnh nhân) phải lùi lịch truyền thuốc.

Mệt mỏi, đau cơ xương, tiêu chảy, phát ban, ngứa và viêm đường hô hấp trên là những phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở ít nhất 15% bệnh nhân.

Cao huyết áp, viêm đại tràng, mệt mỏi, viêm đường tiết niệu, viêm phổi thùy, tăng huyết áp, giảm nồng độ kali trong máu và suy giảm thị lực là những phản ứng bất lợi Mức độ 3 hoặc 4 thường gặp

nhất (> 2%). Kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (> 3%) và có chiều hướng xấu đi so với lần khám ban đầu là tình trạng giảm nồng độ natri trong máu.

**Bảng 4** tóm lược những phản ứng bất lợi xảy ra ở  $\geq 10\%$  bệnh nhân và **Bảng 5** tóm lược những kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4 có chiều hướng xấu đi so với lần khám ban đầu ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân dùng LIBTAYO.

**Bảng 4: Phản ứng bất lợi ở  $\geq 10\%$  bệnh nhân mắc BCC tiến triển dùng LIBTAYO trong Nghiên cứu 1620**

Phản ứng bất lợi	LIBTAYO N = 132	
	Tất cả mức độ %	Mức độ 3-4 %
<b>Rối loạn chức năng toàn thân và tình trạng tại vị trí tiêm thuốc</b>		
Mệt mỏi <sup>a</sup>	49	3,8
<b>Rối loạn chức năng mô liên kết và mô cơ xương</b>		
Đau cơ xương <sup>b</sup>	33	1,5
<b>Rối loạn chức năng dạ dày-ruột</b>		
Tiêu chảy	25	0
Buồn nôn	12	0,8
Táo bón	11	0,8
<b>Rối loạn chức năng mô da và mô dưới da</b>		
Phát ban <sup>c</sup>	22	0,8
Ngứa	20	0
<b>Nhiễm trùng và nhiễm độc</b>		
Viêm đường hô hấp trên <sup>d</sup>	15	0
Viêm đường tiết niệu	12	2,3
<b>Rối loạn chức năng trao đổi chất và dinh dưỡng</b>		
Chán ăn	14	1,5
<b>Rối loạn hệ bạch huyết và máu</b>		
Thiếu máu	13	0,8
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>		
Đau đầu	12	1,5
<b>Rối loạn chức năng hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>		
Khó thở <sup>e</sup>	11	0
<b>Rối loạn chức năng hệ mạch</b>		
Cao huyết áp <sup>f</sup>	11	4,5

Độ độc tính được phân mức độ dựa trên các Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia (NCI CTCAE), phiên bản 4.03

- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng mệt mỏi, suy nhược và khó ở
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng đau khớp, đau lưng, đau cơ, đau tứ chi, đau cơ xương, đau cổ, cứng cơ xương, đau cơ xương ngực, khó chịu cơ xương và đau cột sống
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng ban sần, phát ban, viêm da, phát ban dạng trứng cá, ban đỏ, phát ban gây ngứa, viêm da thể bong, chàm tổ đĩa, bong nước tự miễn, hồng ban và mày đay
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng viêm đường hô hấp trên, viêm mũi-họng, viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, viêm đường hô hấp và viêm đường hô hấp trên do vi-rút
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng khó thở và khó thở khi gắng sức
- Đây là thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng cao huyết áp và cơn tăng huyết áp

**Bảng 5: Kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4, có chiều hướng xấu đi so với lần khám ban đầu ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân mắc BCC tiến triển dùng LIBTAYO trong Nghiên cứu 1620**

Kết quả xét nghiệm bất thường	Mức độ 3-4 (%) <sup>a</sup>
<b>Chất điện giải</b>	
Giảm nồng độ natri trong máu	3,1
Giảm nồng độ kali trong máu	1,5
<b>Đông máu</b>	
Thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa kéo dài	2.3
<b>Huyết học</b>	
Giảm số lượng lympho bào	2.3

Độ độc tính được phân mức độ dựa trên NCI CTCAE phiên bản 4.03

- a. Tỷ lệ phần trăm được tính dựa trên số lượng bệnh nhân mang trong mình ít nhất 1 giá trị khả dụng cho tham số đó sau lần khám ban đầu

### Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)

Nhóm nghiên cứu đánh giá độ an toàn của LIBTAYO trên 355 bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển cục bộ hoặc di căn trong Nghiên cứu 1624 [*vui lòng tham khảo phần [Nghiên cứu lâm sàng \(14.3\)](#)*]. Bệnh nhân được truyền LIBTAYO 350 mg 3 tuần một lần (n=355) hoặc được hóa trị bằng loại thuốc do nghiên cứu viên tùy chọn (n=342), bao gồm paclitaxel kết hợp với cisplatin hoặc carboplatin; gemcitabine kết hợp với cisplatin hoặc carboplatin; hoặc pemetrexed kết hợp với cisplatin hoặc carboplatin, sau đó là thuốc duy trì pemetrexed tùy ý. Khoảng thời gian dùng thuốc trung vị là 27,3 tuần (9 ngày đến 115 tuần) trong nhóm LIBTAYO và 17,7 tuần (18 ngày đến 86,7 tuần) trong nhóm hóa trị. Trong nhóm LIBTAYO, 54% bệnh nhân dùng LIBTAYO trong  $\geq 6$  tháng và 22% bệnh nhân dùng thuốc trong  $\geq 12$  tháng.

Đặc điểm của nhóm đối tượng xét độ an toàn như sau: độ tuổi trung vị là 63 (31 đến 79 tuổi), 44% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, nam giới chiếm 88%, người Da trắng chiếm 86%, 82% bệnh nhân mắc bệnh di căn, 18% bệnh nhân mắc bệnh tiến triển cục bộ và chỉ số toàn trạng (PS) theo ECOG là 0 (27%) và 1 (73%).

6% bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc LIBTAYO hoàn toàn do gặp phản ứng bất lợi; viêm phổi kẽ, viêm phổi thùy, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và tăng nồng độ aspartate aminotransferase là những phản ứng bất lợi khiến ít nhất 2 bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc hoàn toàn. 28% bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi nghiêm trọng. Viêm phổi kẽ và viêm phổi thùy là những phản ứng bất lợi nghiêm trọng thường gặp nhất xảy ra ở ít nhất 2% bệnh nhân.

**Bảng 6** tóm lược những phản ứng bất lợi xảy ra ở  $\geq 10\%$  bệnh nhân và **Bảng 7** tóm lược những kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4 ở những bệnh nhân dùng LIBTAYO.



**Bảng 6: Phản ứng bất lợi ở ≥ 10% bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển cục bộ hoặc di căn dùng LIBTAYO trong Nghiên cứu 1624**

Phản ứng bất lợi	LIBTAYO		Hóa trị	
	N=355		N=342	
	Tất cả mức độ %	Mức độ 3-4 %	Tất cả mức độ %	Mức độ 3-4 %
<b>Rối loạn chức năng mô liên kết và mô cơ xương</b>				
Đau cơ xương <sup>a</sup>	26	0,6	27	1,5
<b>Rối loạn chức năng mô da và mô dưới da</b>				
Phát ban <sup>b</sup>	15	1,4	6	0
<b>Rối loạn hệ bạch huyết và máu</b>				
Thiếu máu	15	3,4	50	16
<b>Rối loạn chức năng toàn thân và tình trạng tại vị trí tiêm thuốc</b>				
Mệt mỏi <sup>c</sup>	14	1,1	26	2
<b>Rối loạn chức năng trao đổi chất và dinh dưỡng</b>				
Chán ăn	12	0,6	18	0,3
<b>Nhiễm trùng và nhiễm độc</b>				
Viêm phổi <sup>d</sup>	11	5	12	5
<b>Rối loạn chức năng hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>				
Ho <sup>e</sup>	11	0	8	0,3

Độ độc tính được phân mức độ dựa trên các Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia (NCI CTCAE), phiên bản 4.03

- Đau cơ xương là một thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng đau lưng, đau khớp, đau tứ chi, đau cơ xương, đau cơ xương ngực, đau xương, đau cơ, đau cổ, đau cột sống và cứng cơ xương
- Phát ban là một thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng phát ban, viêm da, mày đay, ban sần, ban đỏ, phát ban gây ngứa, vảy nến, viêm da tự miễn, phát ban dạng trứng cá, viêm da dị ứng, viêm da cơ địa, viêm da thể bong, ban đỏ nhiễm sắc, chàm tổ đĩa, bệnh lichen phẳng và phản ứng da
- Mệt mỏi là một thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng mệt mỏi, suy nhược, và khó ở
- Viêm phổi kẽ là một thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng viêm phổi kẽ không điển hình, viêm phổi kẽ nghẽn mạch, viêm đường hô hấp dưới, áp-xe phổi, viêm phổi kẽ gần tế bào ung thư, viêm phổi kẽ, viêm phổi do vi khuẩn và phế trực khuẩn klebsiella
- Ho là một thuật ngữ tổng hợp để chỉ tình trạng ho khan và ho có đờm

**Bảng 7: Kết quả xét nghiệm bất thường Mức độ 3 hoặc 4, có chiều hướng xấu đi so với lần khám ban đầu ở ≥ 1% bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển cục bộ hoặc di căn dùng LIBTAYO trong Nghiên cứu 1624**

Kết quả xét nghiệm bất thường	LIBTAYO	Hóa trị
	N=355	N=342
	Mức độ 3-4 <sup>a</sup> %	
<b>Hóa học</b>		
Tăng nồng độ aspartate aminotransferase	3,9	1,2
Tăng nồng độ alanine aminotransferase	2,7	0,3
Tăng nồng độ alkaline phosphatase	2,4	0,3
Tăng nồng độ bilirubin trong máu	2,1	0,3
Giảm nồng độ anbumin trong máu	1,8	1,3
Tăng nồng độ creatinin	1,2	1,6
<b>Huyết học</b>		
Giảm lympho bào	7	9
Thiếu máu	2,7	16
<b>Chất điện giải</b>		
Giảm nồng độ natri trong máu	6	7
Tăng nồng độ kali trong máu	4,2	1,9
Giảm nồng độ canxi trong máu	3,9	3,4
Giảm nồng độ photpho trong máu	2,4	4,1
Tăng nồng độ magiê trong máu	2,1	1,6
Giảm nồng độ kali trong máu	1,5	2,2
Tăng nồng độ canxi trong máu	1,2	2,2

Độ độc tính được phân mức độ dựa trên NCI CTCAE phiên bản 4.03

- a. Tỷ lệ phần trăm được tính dựa trên số lượng bệnh nhân mang trong mình ít nhất 1 giá trị khả dụng cho tham số đó sau lần khám ban đầu.

## 6.2 Tính sinh miễn dịch

Như với tất cả các loại protein trị liệu khác, thuốc này cũng có khả năng sinh miễn dịch. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm ảnh hưởng rất nhiều đến hiệu quả phát hiện cơ chế hình thành kháng thể. Ngoài ra, tỷ lệ xuất hiện kháng thể (bao gồm cả kháng thể trung hòa) quan sát thấy trong xét nghiệm còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm phương pháp xét nghiệm, cách xử lý mẫu, thời gian lấy mẫu, thuốc dùng đồng thời và bệnh lý nền. Do vậy, việc so sánh tỷ lệ xuất hiện kháng thể kháng cemiplimab-rwlc trong các nghiên cứu bên dưới với tỷ lệ xuất hiện kháng thể trong các nghiên cứu khác hoặc kháng thể kháng các sản phẩm khác có thể cho thông tin sai lệch.

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành xét nghiệm kháng thể kháng thuốc (ADA) ở 823 bệnh nhân dùng LIBTAYO. Tỷ lệ xuất hiện ADA trong quá trình bệnh nhân dùng thuốc điều trị cemiplimab-rwlc là 2,2%, tỷ lệ này được xác định thông qua xét nghiệm miễn dịch bắc cầu điện hóa phát quang (ECL); 0,4% là đáp ứng ADA kéo dài. Ở những bệnh nhân xuất hiện kháng thể kháng cemiplimab-rwlc, nhóm nghiên cứu không tìm ra bằng chứng cho thấy cemiplimab-rwlc thay đổi tác dụng dược lực học.

## 8 DÙNG THUỐC CHO NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

### 8.1 Phụ nữ mang thai

#### Tóm tắt rủi ro

Cơ chế phát huy tác dụng của LIBTAYO có thể gây hại đối với phôi thai nếu dùng cho phụ nữ mang thai [*vui lòng tham khảo phần Dược lý lâm sàng (12.1)*]. Hiện chưa có dữ liệu về việc dùng LIBTAYO ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng tác dụng ức chế đường truyền tín hiệu PD-1/PD-L1 có thể tăng nguy cơ thai trừ bào thai đang phát triển qua trung gian miễn dịch, gây chết phôi thai (*vui lòng tham khảo phần Dữ liệu*). Giới chuyên môn cho biết globulin miễn dịch IgG4 (IgG4) của người có thể đi qua nhau thai; do vậy, LIBTAYO có thể truyền từ mẹ sang bào thai đang phát triển. Giải thích cho phụ nữ có khả năng mang thai biết rủi ro đối với bào thai.

Trong nhóm đối tượng đại trà tại Hoa Kỳ, giới chuyên môn ước tính rủi ro xảy ra dị tật bẩm sinh và sảy thai trong những trường hợp mang thai được ghi nhận về mặt lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

#### Dữ liệu

##### *Dữ liệu trên động vật*

Chưa ai tiến hành nghiên cứu LIBTAYO trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản của động vật để đánh giá tác dụng của LIBTAYO đối với khả năng sinh sản và quá trình phát triển phôi thai. Chức năng chính của đường truyền tín hiệu PD-1/PD-L1 là duy trì khả năng dung nạp miễn dịch của con mẹ đối với phôi thai nhằm bảo vệ bào thai. Các nghiên cứu trên chuột mang thai cho thấy cơ chế chặn đường truyền tín hiệu PD-L1 làm đứt gãy khả năng dung nạp miễn dịch đối với phôi thai, tăng nguy cơ chết phôi; do đó, việc dùng LIBTAYO trong thời kỳ mang thai có thể làm tăng tỷ lệ sảy thai hoặc thai lưu. Theo ghi nhận trong tài liệu, đàn chuột con của những con chuột trên không mang dị tật liên quan đến cơ chế chặn đường truyền tín hiệu PD-1/PD-L1; tuy nhiên, một con chuột biến đổi gen PD-1 và PD-L1 đã gặp các rối loạn qua trung gian miễn dịch. Cơ chế phát huy tác dụng của loại thuốc này khiến phôi thai phơi nhiễm với cemiplimab-rwlc có nhiều nguy cơ gặp các rối loạn qua trung gian miễn dịch hoặc biến đổi cơ cấu đáp ứng miễn dịch bình thường.

### 8.2 Phụ nữ đang cho con bú

#### Tóm tắt rủi ro

Hiện chưa có thông tin về cemiplimab-rwlc đi vào dòng sữa mẹ hay tác dụng của loại thuốc này đối với sữa mẹ hoặc quá trình tiết sữa. Vì trẻ bú sữa mẹ có khả năng gặp các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, phụ nữ không nên cho con bú trong thời gian điều trị và trong ít nhất 4 tháng sau khi dùng liều LIBTAYO cuối cùng.

### 8.3 Phụ nữ và đàn ông có hệ sinh sản bình thường

#### Thử thai

Thử thai cho phụ nữ có khả năng mang thai trước khi bắt đầu dùng LIBTAYO [*vui lòng tham khảo phần Dùng thuốc cho nhóm đối tượng cụ thể (8.1)*].

## Tránh thai

LIBTAYO có thể gây hại cho phôi thai khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai [*vui lòng tham khảo phần Dùng thuốc cho nhóm đối tượng cụ thể (8.1)*].

### *Phụ nữ*

Khuyến cáo phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian dùng thuốc điều trị LIBTAYO và trong ít nhất 4 tháng sau khi dùng liều cuối cùng.

## **8.4 Bệnh nhân nhi**

Hiện chưa có nghiên cứu về độ an toàn và hiệu quả của LIBTAYO đối với bệnh nhân nhi.

## **8.5 Bệnh nhân cao tuổi**

Trong số 810 bệnh nhân dùng LIBTAYO trong các nghiên cứu lâm sàng, 32% bệnh nhân từ 65 tuổi lên đến 75 tuổi và 22% từ 75 tuổi trở lên. Nhìn chung, độ an toàn hoặc hiệu quả quan sát thấy trên những bệnh nhân này không khác biệt so với bệnh nhân có độ tuổi trẻ hơn.

Trong số 219 bệnh nhân bị mCSCC hoặc laCSCC dùng LIBTAYO trong các nghiên cứu lâm sàng, 34% bệnh nhân từ 65 tuổi lên đến 75 tuổi và 41% từ 75 tuổi trở lên. Nhìn chung, độ an toàn hoặc hiệu quả quan sát thấy trên những bệnh nhân này không khác biệt so với bệnh nhân có độ tuổi trẻ hơn.

Trong số 132 bệnh nhân bị BCC dùng LIBTAYO trong Nghiên cứu 1620, 27% bệnh nhân từ 65 tuổi lên đến 75 tuổi và 32% từ 75 tuổi trở lên. Nhìn chung, độ an toàn hoặc hiệu quả quan sát thấy trên những bệnh nhân này không khác biệt so với bệnh nhân có độ tuổi trẻ hơn.

## **11 MÔ TẢ**

Cemiplimab-rwlc là một loại kháng thể chặn thụ thể tử được lập trình 1 (PD-1). Cemiplimab-rwlc là một loại kháng thể đơn dòng IgG4 tái tổ hợp ở người gắn kết với PD-1 và chặn tương tác của thụ thể này với PD-L1 và PD-L2. Cemiplimab-rwlc được sản xuất bằng công nghệ ADN tái tổ hợp trong môi trường nuôi cấy dịch treo tế bào buồng trứng chuột hamster Trung Quốc (CHO). Cemiplimab-rwlc có trọng lượng phân tử xấp xỉ 146 kDa.

Thuốc tiêm truyền qua tĩnh mạch LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) là một dung dịch vô trùng, không chứa chất bảo quản, trong suốt đến hơi trắng đục, không màu đến vàng nhạt, có độ pH 6. Dung dịch này có thể chứa lượng nhỏ các hạt từ hơi mờ đến trắng.

Mỗi lọ thuốc chứa 350 mg of cemiplimab-rwlc. Mỗi mL chứa cemiplimab-rwlc 50 mg, L-histidine (0,74 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (1,1 mg), sucrose (50 mg), L-proline (15 mg), Polysorbate 80 (2 mg) và Nước cất pha tiêm, USP.

## **12 DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

### **12.1 Cơ chế phát huy tác dụng**

Cơ chế gắn kết giữa phối tử PD-1 PD-L1 và PD-L2 với thụ thể PD-1 trên tế bào T phần nào ức chế quá trình sản sinh cytokin và tăng sinh tế bào T. Phối tử PD-1 tăng hoạt ở một số khối u và quá trình truyền tín hiệu thông qua đường truyền này có thể ức chế phần nào chức năng truy tìm khối u của tế bào T hoạt động.

Cemiplimab-rwlc là một loại kháng thể đơn dòng G4 (IgG4) globulin miễn dịch tái tổ hợp ở người gắn kết với PD-1 và chặn tương tác của thụ thể này với PD-L1 và PD-L2, từ đó giải phóng cơ chế ức chế phản ứng miễn dịch qua trung gian đường truyền tín hiệu PD-1, bao gồm cả đáp ứng miễn dịch kháng khối u. Các nghiên cứu về khối u đồng gen trên chuột cho thấy khi chặn hoạt động của PD-1, khối u sẽ giảm tăng sinh.

### 12.3 Dược động học

Nhóm nghiên cứu đã thu thập dữ liệu về dược động học của cemiplimab-rwlc trên 1062 bệnh nhân mang nhiều loại khối u đặc khác nhau trong phân tích dược động học. Dược động học của cemiplimab-rwlc có đặc điểm tuyến tính và tỷ lệ với liều lượng, trong giới hạn liều từ 1 mg/kg đến 10 mg/kg LIBTAYO dạng tiêm truyền qua đường tĩnh mạch, 2 tuần một lần.

Tại liều lượng 350 mg 3 tuần một lần, nồng độ cemiplimab-rwlc trung bình (hệ số biến thiên, CV%) ở trạng thái ổn định dao động từ mức nồng độ tối thiểu là 61 mg/L (45%) đến mức nồng độ tối đa là 171 mg/L (28%). Mức tiếp xúc thuốc đạt đến trạng thái ổn định sau 4 tháng điều trị.

Ở những bệnh nhân mắc CSCC, mức tiếp xúc cemiplimab-rwlc đạt trạng thái ổn định sau khi truyền 350 mg 3 tuần một lần tương đương với mức tiếp xúc khi truyền 3 mg/kg 2 tuần một lần.

#### Phân bố

Thể tích cemiplimab-rwlc phân bố ở trạng thái ổn định là 5,3 L (26%).

#### Thải trừ

Thể tích cemiplimab-rwlc thanh thải (CV%) sau liều đầu tiên là 0,29 L/ngày (33%) và giảm dần theo thời gian 29%, khiến độ thanh thải tại trạng thái ổn định ( $CL_{ss}$ ) (CV%) là 0,20 L/ngày (40%). Thời gian bán thải (CV%) ở trạng thái ổn định là 20,3 ngày (29%).

#### Nhóm đối tượng cụ thể

Những yếu tố không gây ảnh hưởng quan trọng có ý nghĩa về mặt lâm sàng đối với mức tiếp xúc cemiplimab-rwlc bao gồm: độ tuổi (27 đến 96 tuổi), giới tính, cân nặng (31 đến 172 kg), loại ung thư, nồng độ albumin (20 đến 93 g/L), chức năng thận (độ thanh thải creatinin từ 21 mL/phút trở lên theo công thức Cockcroft-Gault) và chức năng gan (bilirubin toàn phần lớn hơn 1,0 lần đến 3,0 lần ULN). Chủng tộc [Người da trắng (N=931), Người da đen (N=47), Người Châu Á (N=21)] có vẻ không phải là yếu tố gây ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt lâm sàng đối với mức tiếp xúc cemiplimab-rwlc. LIBTAYO chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

## 13 ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG

### 13.1 Sinh ung thư, sinh đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu nào tiến hành đánh giá nguy cơ sinh ung thư hoặc gây đột biến gen của cemiplimab-rwlc.

Trong nghiên cứu độc tính liều lặp lại kéo dài 3 tháng trên khi đuôi dài đã phát triển hết cơ quan sinh dục, nhóm nghiên cứu không thấy cemiplimab-rwlc gây ra tác dụng đối với các yếu tố sinh sản (chu kỳ kinh nguyệt, số lượng tinh dịch hay kích thước tinh hoàn) hoặc đối với các cơ quan của hệ sinh sản của khi đực hoặc khi cái ở nhiều mức liều, tới mức liều tối đa được xét nghiệm là 50 mg/kg/tuần (xấp xỉ 5,5 đến 25,5 lần so với mức liều mà con người tiếp xúc, căn cứ trên AUC tại mức liều lâm sàng là 350 mg 3 tuần một lần).

## 13.2 Dược lý và/hoặc độc tính ở động vật

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cơ chế ức chế đường truyền tín hiệu PD-L1/PD-1 khiến một số tình trạng viêm nhiễm trở nên nghiêm trọng hơn và đáp ứng viêm mạnh hơn. Chuột biến đổi gen PD-1 nhiễm *khuẩn lao* có khả năng sống sót giảm đáng kể so với chuột đối chứng hoang dã, nguyên nhân có liên quan đến tình trạng tăng sinh vi khuẩn và đáp ứng viêm mạnh hơn ở những loài động vật này. Chuột biến đổi gen PD-L1 và PD-1 cũng như chuột dùng kháng thể chặn PD-L1 cũng có khả năng sống sót giảm sau khi bị nhiễm vi-rút viêm màng não đám rối màng mạch lympho.

## 14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

### 14.1 Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (CSCC)

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá tính hiệu quả của LIBTAYO trên 219 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào vảy ở da di căn (mCSCC) (di căn sang hạch hoặc di căn đến bộ phận ở xa) hoặc CSCC tiến triển cục bộ (laCSCC) không thể điều trị bằng phương pháp phẫu thuật hoặc xạ trị trong hai nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, không chọn ngẫu nhiên, đa đoàn hệ: Nghiên cứu 1423 (NCT02383212) và Nghiên cứu 1540 (NCT02760498). Cả hai nghiên cứu đều loại trừ những người mắc bệnh tự miễn, cần dùng thuốc ức chế miễn dịch toàn thân trong vòng 5 năm; có tiền sử cấy ghép tạng đặc; trước đó từng điều trị bằng kháng thể chặn kháng PD-1/PD-L1 hoặc các liệu pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch khác; nhiễm HIV, viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc có PS ECOG  $\geq 2$ .

Bệnh nhân sẽ được tiêm truyền 3 mg/kg LIBTAYO qua đường tĩnh mạch 2 tuần một lần trong tối đa 48 tuần trong Nghiên cứu 1423 hoặc tối đa 96 tuần trong Nghiên cứu 1540. Một đoàn hệ bệnh nhân khác trong Nghiên cứu 1540 sẽ truyền 350 mg 3 tuần một lần trong tối đa 54 tuần. Bệnh nhân sẽ dùng thuốc điều trị đến khi bệnh tiến triển, đến khi độ độc tính đạt đến mức không chấp nhận được hoặc đến khi kết thúc liệu trình điều trị dự kiến. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá đáp ứng của khối u 8 hoặc 9 tuần một lần. Hai trị số chính dùng để đánh giá tính hiệu quả là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đã xác nhận, tỷ lệ này bằng đáp ứng toàn phần (CR) cộng với đáp ứng một phần (PR) theo đánh giá của hội đồng duyệt xét trung tâm độc lập (ICR), và khoảng thời gian đáp ứng (DOR) theo đánh giá của ICR. Đối với những bệnh nhân mắc mCSCC không biểu hiện tổn thương đích ra bên ngoài, nhóm nghiên cứu đã xác định ORR qua Tiêu chí đánh giá đáp ứng trong khối u đặc (RECIST 1.1). Đối với những bệnh nhân biểu hiện tổn thương đích ra bên ngoài (laCSCC và mCSCC), nhóm nghiên cứu đã xác định ORR qua tiêu chí đánh giá tổng hợp. Tiêu chí này kết hợp nhiều đánh giá của ICR từ dữ liệu chụp X-quang (RECIST 1.1) và hình ảnh y khoa kỹ thuật số (tiêu chí của WHO).

#### *Nghiên cứu 1540*

Trong số 193 bệnh nhân mắc CSCC ghi danh vào Nghiên cứu 1540 thuộc nhóm dùng LIBTAYO ở liều lượng 3 mg/kg 2 tuần một lần hoặc 350 mg ba tuần một lần, có 115 bệnh nhân mắc mCSCC và 78 bệnh nhân mắc laCSCC. Độ tuổi trung vị là 72 (38 đến 96 tuổi); nam giới chiếm 83%; người Da trắng chiếm 97%; 45% bệnh nhân có PS ECOG = 0 và 55% bệnh nhân có PS ECOG = 1; 34% bệnh nhân trước đó từng dùng ít nhất một liệu pháp toàn thân trị ung thư; 90% bệnh nhân trước đó từng phẫu thuật liên quan đến ung thư; và 68% bệnh nhân trước đó từng xạ trị. Trong số các bệnh nhân mắc mCSCC, 77% bệnh nhân đã di căn đến bộ phận ở xa và 23% bệnh nhân chỉ di căn đến hạch.

Đối với những bệnh nhân đáp ứng trong **Bảng 8** bên dưới, thời gian đáp ứng trung vị là 1,9 tháng (khoảng: 1,7 đến 9,1 tháng).

Bảng 8 trình bày kết quả về tính an toàn của thuốc đối với những bệnh nhân truyền 3 mg/kg 2 tuần một lần.

**Bảng 8: Kết quả về tính hiệu quả của thuốc đối với bệnh nhân CSCC trong Nghiên cứu 1540: 3 mg/kg 2 tuần một lần**

Tiêu chí đánh giá tính hiệu quả <sup>a</sup>	CSCC di căn LIBTAYO 3 mg/kg 2 tuần một lần	CSCC tiến triển cục bộ LIBTAYO 3 mg/kg 2 tuần một lần	Kết hợp CSCC
	N = 59	N = 78	N = 137
<b>Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đã xác nhận</b>			
ORR (CI 95%)	49% (36, 63)	44% (32, 55)	46% (37, 55)
Đáp ứng toàn phần (CI 95%) <sup>b</sup>	17% (8, 29)	13% (6, 22)	15% (9, 22)
Đáp ứng một phần (CI 95%)	32% (21, 46)	31% (21, 42)	31% (24, 40)
<b>Khoảng thời gian đáp ứng (DOR)</b>			
DOR trung vị tính theo tháng (Khoảng)	NR (2,8 – 21,6+)	NR (1,9 – 24,2+)	NR (1,9 – 24,2+)
Số bệnh nhân được quan sát DOR trong ≥ 6 tháng, n (%) <sup>c</sup>	27 (93%)	23 (68%)	50 (79%)
Số bệnh nhân được quan sát DOR trong ≥ 12 tháng, n (%) <sup>c</sup>	22 (76%)	12 (35%)	34 (54%)

CI: khoảng tin cậy; NR: Chưa đạt đến; +: Nghĩa là còn đang đáp ứng trong đợt đánh giá cuối cùng

- Khoảng thời gian theo dõi trung vị: mCSCC: 16,5 tháng; laCSCC: 9,3 tháng; CSCC kết hợp: 11,1 tháng
- Chỉ gồm những bệnh nhân đã khỏi hẳn tổn thương trước đó trên da; bệnh nhân laCSCC trong Nghiên cứu 1540 cần sinh thiết để xác nhận CR
- Từ số là số lượng bệnh nhân được quan sát DOR trong ít nhất mốc thời gian quy định là 6 hoặc 12 tháng. Bệnh nhân không có cơ hội đạt đến mốc thời gian quy định chỉ được đưa vào mẫu số

#### *Nghiên cứu 1540: 350 mg 3 tuần một lần*

Trong một đoàn hệ khác trong Nghiên cứu 1540, 56 bệnh nhân truyền 350 mg cemiplimab-rwlc qua đường tĩnh mạch 3 tuần một lần trong tối đa 54 tuần. Với khoảng thời gian theo dõi trung vị là 8,0 tháng, ORR đã xác nhận là 41% (CI 95%: 28, 55) và 65% người đáp ứng đạt DOR ≥ 6 tháng.

### Nghiên cứu 1423

Trong số 26 bệnh nhân mắc CSCC trong Nghiên cứu 1423, có 16 bệnh nhân mắc mCSCC và 10 bệnh nhân mắc laCSCC. Độ tuổi trung vị là 73 (52 đến 88 tuổi); nam giới chiếm 81%; người Da trắng chiếm 92%; PS ECOG = 0 (38%) và = 1 (62%); 58% bệnh nhân trước đó từng dùng ít nhất 1 liệu pháp toàn thân trị ung thư; 92% bệnh nhân trước đó từng phẫu thuật liên quan đến ung thư và 81% bệnh nhân trước đó từng xạ trị. Một bệnh nhân trong nhóm mCSCC dùng liều 1 mg/kg. Số bệnh nhân còn lại dùng liều 3 mg/kg 2 tuần một lần.

Với khoảng thời gian theo dõi trung vị là 13,3 tháng, ORR đã xác nhận là 50% (CI 95%: 30, 70); tất cả các đáp ứng đều là PR. Thời gian đáp ứng trung vị là 1,9 tháng (khoảng: 1,7 đến 7,3 tháng) và 85% người đáp ứng đạt DOR  $\geq$  6 tháng.

### 14.2 Ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC)

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá tính hiệu quả của LIBTAYO trong Nghiên cứu 1620 (NCT03132636), một nghiên cứu nhân mở, đa trung tâm, không chọn ngẫu nhiên, trên 112 bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) [tiền triển cục bộ (laBCC) không thể cắt bỏ hoặc di căn (di căn sang hạch hoặc di căn đến bộ phận ở xa) (mBCC)] đã tiến triển sau khi dùng liệu pháp ức chế đường truyền tín hiệu (HHI), không đáp ứng khách quan sau 9 tháng dùng liệu pháp HHI hoặc không dung nạp được liệu pháp HHI trước đó. Nghiên cứu này loại trừ những người mắc bệnh tự miễn, cần dùng thuốc ức chế miễn dịch toàn thân trong vòng 5 năm; có tiền sử cấy ghép tạng đặc; trước đó từng điều trị bằng liệu pháp kháng PD-1/PD-L1 hoặc liệu pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch khác; nhiễm HIV, viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc có chỉ số toàn trạng (PS) ECOG  $\geq$  2.

Bệnh nhân được truyền 350 mg LIBTAYO 3 tuần một lần, trong thời gian tối đa 93 tuần cho đến khi bệnh tiến triển, đến khi độ độc tính đạt đến mức không chấp nhận được hoặc đến khi kết thúc liệu trình điều trị dự kiến. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá khối u 9 tuần một lần trong 45 tuần đầu điều trị và sau đó là 12 tuần một lần. Hai trị số chính dùng để đánh giá tính hiệu quả là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đã xác nhận và khoảng thời gian đáp ứng (DOR) theo đánh giá của hội đồng duyệt xét trung tâm độc lập (ICR). Đối với những bệnh nhân mắc mBCC không biểu hiện tổn thương đích ra bên ngoài, nhóm nghiên cứu đã xác định ORR qua Tiêu chí đánh giá đáp ứng trong khối u đặc (RECIST 1.1). Đối với những bệnh nhân biểu hiện tổn thương đích ra bên ngoài (laBCC và mBCC), nhóm nghiên cứu đã xác định ORR qua tiêu chí đánh giá tổng hợp. Tiêu chí này kết hợp nhiều đánh giá của ICR từ dữ liệu chụp X-quang (RECIST 1.1) và hình ảnh y khoa kỹ thuật số (tiêu chí của WHO).

Tổng cộng có 112 bệnh nhân mắc BCC tiến triển tham gia vào phân tích đánh giá tính hiệu quả trong Nghiên cứu 1620. Trong số đó, 25% mắc mBCC và 75% mắc laBCC. Ở những bệnh nhân mắc laBCC, độ tuổi trung vị là 70 (42 đến 89 tuổi); nam giới chiếm 67%; người Da trắng chiếm 68%; 61% bệnh nhân có PS ECOG = 0 và 39% bệnh nhân có PS ECOG = 1; 83% bệnh nhân trước đó từng phẫu thuật liên quan đến ung thư ít nhất 1 lần; và 50% bệnh nhân trước đó từng xạ trị. Ở những bệnh nhân mắc mBCC, độ tuổi trung vị là 65,5 (38 đến 90 tuổi); nam giới chiếm 82%; người Da trắng chiếm 79%; 57% bệnh nhân có PS ECOG = 0 và 43% bệnh nhân có PS ECOG = 1; 82% bệnh nhân trước đó từng phẫu thuật liên quan đến ung thư ít nhất 1 lần; và 61% bệnh nhân trước đó từng xạ trị. Trong số các bệnh nhân mắc mBCC, 32% bệnh nhân chỉ di căn đến bộ phận ở xa, 14% bệnh nhân chỉ di căn đến hạch và 54% bệnh nhân vừa di căn đến bộ phận ở xa vừa di căn đến hạch.



**Bảng 9** trình bày kết quả về tính an toàn của thuốc. Đối với những bệnh nhân đáp ứng, thời gian đáp ứng trung vị là 3,2 tháng (phạm vi từ 2,1 đến 10,5 tháng) đối với nhóm mBCC và 4,2 tháng (phạm vi từ 2,1 đến 13,4 tháng) đối với nhóm laBCC.

**Bảng 9: Kết quả về tính hiệu quả của thuốc đối với bệnh nhân BCC trong nghiên cứu 1620**

Tiêu chí đánh giá tính hiệu quả <sup>a</sup>	BCC di căn	BCC tiến triển cục bộ
	N = 28	N = 84
<b>Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đã xác nhận</b>		
ORR, n (%) (CI 95%)	6 (21%) (8, 41)	24 (29%) (19, 40)
Đáp ứng toàn phần, n (%)	0	5 (6%)
Đáp ứng một phần, n (%)	6 (21%)	19 (23%)
<b>Khoảng thời gian đáp ứng (DOR)</b>		
DOR trung vị tính theo tháng (Khoảng)	NR (9,0 - 23,0+)	NR (2,1 - 21,4+)
Số bệnh nhân được quan sát DOR trong ≥ 6 tháng, n (%)	6 (100%)	19 (79,2%)

CI: khoảng tin cậy; NR: Chưa đạt đến; +: Nghĩa là còn đang đáp ứng trong đợt đánh giá cuối cùng

a. Khoảng thời gian theo dõi trung vị: mBCC 9,5 tháng; laBCC 15,1 tháng

### 14.3 Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá tính hiệu quả của LIBTAYO trong Nghiên cứu 1624 (NCT03088540), một thử nghiệm chọn ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở, có đối chứng bằng hoạt chất, trên 710 bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển cục bộ, không thể phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc hóa xạ trị hoặc mắc NSCLC di căn.

Nghiên cứu này chỉ ghi danh những bệnh nhân mang khối u có mức độ biểu hiện PD-L1 cao [Điểm tỷ lệ khối u (TPS) ≥ 50%] theo kết quả thu được trong xét nghiệm hóa mô miễn dịch bằng bộ dụng cụ PD-L1 IHC 22C3 pharmDx và những bệnh nhân trước đó chưa từng dùng liệu pháp toàn thân để điều trị NSCLC di căn.

Những bệnh nhân mang gen EGFR, ALK hoặc ROS1 bất thường sinh khối u; mắc bệnh trạng cần dùng liệu pháp ức chế miễn dịch toàn thân; mắc bệnh tự miễn cần điều trị bằng liệu pháp toàn thân trong vòng 2 năm; hoặc người chưa từng hút thuốc không đủ điều kiện ghi danh. Bệnh nhân mắc ung thư di căn đến não đủ điều kiện ghi danh nếu được điều trị đầy đủ và hệ thần kinh trở về trạng thái bình thường trong ít nhất 2 tuần trước thời điểm chọn ngẫu nhiên.

Nghiên cứu đã chọn ngẫu nhiên theo phân tầng mô học (không phải tế bào vảy và tế bào vảy) và khu vực địa lý (Châu Âu, Châu Á và các quốc gia khác). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) vào nhóm truyền LIBTAYO 350 mg qua đường tĩnh mạch (IV) 3 tuần một lần trong tối đa 108 tuần hoặc nhóm xạ trị một platin – một thuốc thế hệ thứ ba trong 4 đến 6 chu kỳ, sau đó là thuốc duy trì pemetrexed tùy ý, đối với những bệnh nhân thuộc phân tầng mô học ung thư không phải tế bào vảy, từng theo liệu trình chứa pemetrexed.

Bệnh nhân tiếp tục dùng thuốc điều trị LIBTAYO cho đến khi được xác định là bệnh tiến triển theo RECIST 1.1, đến khi độ độc tính đạt đến mức không chấp nhận được hoặc đến tối đa 108 tuần. Những bệnh nhân được xác định là bệnh tiến triển theo RECIST 1.1 dựa trên đánh giá của IRC khi dùng liệu pháp LIBTAYO, bệnh nhân đó vẫn được tiếp tục truyền thuốc điều trị LIBTAYO (thêm tối đa 108 tuần nữa), cộng thêm 4 chu trình hóa trị theo từng phân tầng mô học và chỉ dừng lại khi nhóm nghiên cứu quan sát thấy bệnh tiến triển thêm. Trong số 203 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm xạ trị và đã được xác định là bệnh tiến triển theo RECIST 1.1 dựa trên đánh giá của IRC, có 150 (74%) bệnh nhân đã chuyển sang nhóm dùng thuốc điều trị LIBTAYO. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá khối u 9 tuần một lần. Hai trị số chính dùng để đánh giá tính hiệu quả là tổng thời gian sống còn lại (OS) và thời gian sống còn lại không tiến triển bệnh (PFS). Một trị số nữa dùng để đánh giá tính hiệu quả là tổng tỷ lệ đáp ứng (ORR).

Đặc điểm của nhóm đối tượng trong nghiên cứu như sau: độ tuổi trung vị là 63 (khoảng: 31 đến 84 tuổi), 45% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, nam giới chiếm 85%, người Da trắng chiếm 86%, người Châu Á chiếm 11% và người Da đen chiếm 0,6%. Chín phần trăm là người gốc Tây Ban Nha hoặc Latin. Hai mươi bảy phần trăm có PS ECOG = 0 và 73% có PS ECOG = 1; 84% mắc bệnh di căn và 16% mắc bệnh giai đoạn IIIB hoặc IIIC, không thể phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc hóa xạ trị theo đánh giá của nghiên cứu viên; 56% thuộc phân tầng mô học ung thư không phải tế bào vảy và 44% thuộc phân tầng mô học ung thư tế bào vảy; và 12% từng điều trị ung thư di căn đến não tại lần khám ban đầu.

Kết quả thử nghiệm cho thấy bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm LIBTAYO có OS và PFS cao hơn đáng kể về mặt lâm sàng so với những bệnh nhân hóa trị.

**Bảng 10** và **Hình 1** trình bày kết quả về tính an toàn của thuốc.

**Bảng 10: Kết quả về tính an toàn từ Nghiên cứu 1624 về Ung phổi không tế bào nhỏ**

Tiêu chí đánh giá	LIBTAYO N=356	Hóa trị N=354
<b>Tổng thời gian sống còn lại</b>		
Số lượng ca tử vong (%)	108 (30)	141 (40)
Số tháng trung vị (CI 95%) <sup>a</sup>	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Tỷ lệ nguy hiểm (CI 95%) <sup>b</sup>	0,68 (0,53; 0,87)	
giá trị p	0,0022	
<b>Thời gian sống còn lại không tiến triển bệnh theo BICR</b>		
Số lượng biến cố (%)	201 (57)	262 (74)
Số tháng trung vị (CI 95%) <sup>a</sup>	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Tỷ lệ nguy hiểm (CI 95%) <sup>b</sup>	0,59 (0,49; 0,72)	
giá trị p	<0,0001	
<b>Tổng tỷ lệ đáp ứng theo BICR (%)<sup>c</sup></b>		
ORR (CI 95%)	37 (32, 42)	21 (17, 25)
Tỷ lệ đáp ứng toàn phần (CR)	3	1
Tỷ lệ đáp ứng một phần (PR)	33	20
<b>Khoảng thời gian đáp ứng theo BICR</b>		
Số tháng trung vị (khoảng)	21,0 (1,9+; 23,3+)	6,0 (1,3+; 16,5+)

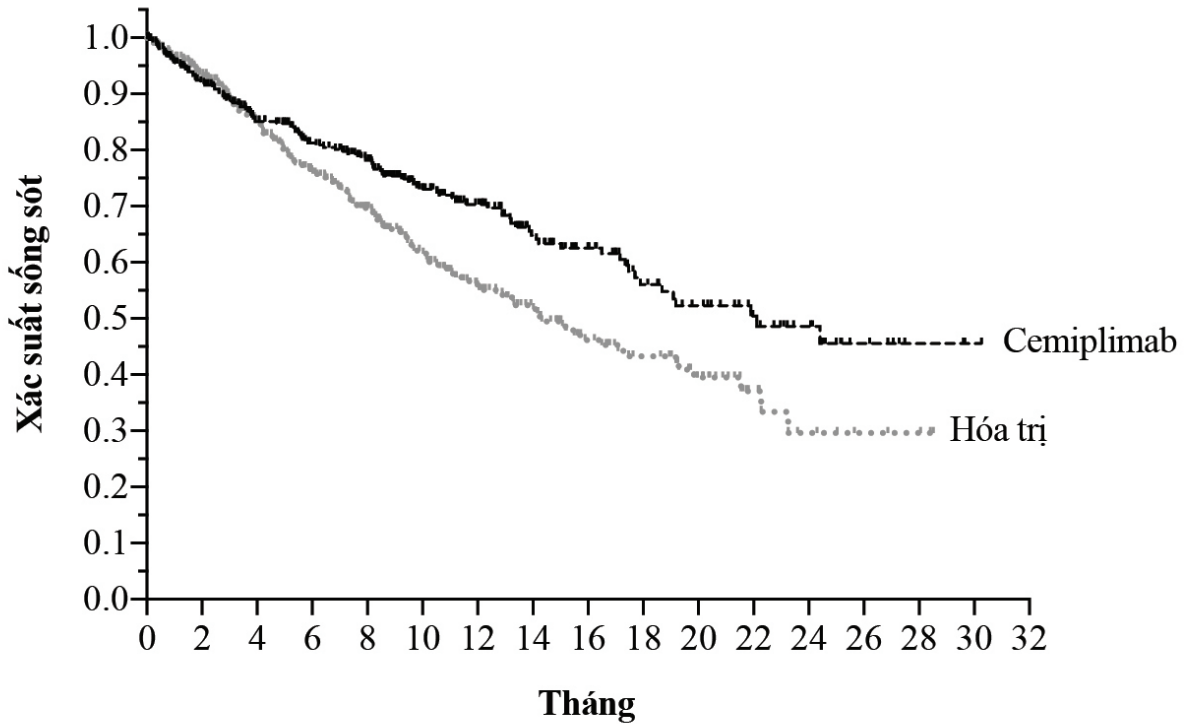
BICR: quy trình đánh giá trung tâm độc lập mù dữ liệu, CI: khoảng tin cậy; NE: Không thể đánh giá; +: Vẫn đang đáp ứng

<sup>a</sup> Dựa trên phương pháp Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Dựa trên mô hình phân tầng nguy hiểm theo tỷ lệ

<sup>c</sup> Khoảng tin cậy chính xác của Clopper-Pearson

Hình 1: Đường cong OS Kaplan-Meier từ Nghiên cứu 1624



Số lượng đối tượng có nguy cơ

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

## 16 HÌNH THỨC ĐÓNG GÓI/CÁCH THỨC BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

Thuốc tiêm LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) là một dung dịch trong suốt đến hơi trắng đục, không màu đến vàng nhạt, có thể chứa lượng nhỏ các hạt từ hơi mờ đến trắng. Sản phẩm được đóng gói trong hộp carton chứa 1 lọ đơn liều gồm:

- 350 mg/7 mL (50 mg/mL) (NDC 61755-008-01)

Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C (36°F đến 46°F) trong hộp carton ban đầu. Bảo quản ở nơi tránh ánh sáng. Không bảo quản đông lạnh hoặc không lắc lọ.

## 17 THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN

Khuyến cáo bệnh nhân đọc tờ thông tin sản phẩm dành cho bệnh nhân được FDA phê duyệt (Hướng dẫn dùng thuốc).

### Phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch

Cho bệnh nhân biết rằng LIBTAYO có thể gây ra các phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch, bao gồm [*vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.1)*]:

- Viêm phổi: Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh viêm phổi, bao gồm những triệu chứng mới hoặc trở nặng như ho, đau ngực hoặc thở gấp.

- Viêm đại tràng: Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh viêm đại tràng, bao gồm tiêu chảy, đi ngoài ra máu hoặc phân nhầy nhụa hoặc đau bụng dữ dội.
- Viêm gan: Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh viêm gan.
- Bệnh nội tiết: Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng của tình trạng giảm năng tuyến giáp, tăng năng tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, viêm tuyến yên hoặc tiểu đường loại 1.
- Viêm thận: Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh viêm thận.
- Bệnh da liễu: Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy mảng phát ban mới.

#### Phản ứng liên quan đến tiêm truyền

Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng của các phản ứng liên quan đến tiêm truyền [*vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.2)*].

#### Biến chứng sau HSCT di sinh hoặc biến cố thai ghép tạng đặc

Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ ngay đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng của các biến chứng sau khi HSCT di sinh hoặc của biến cố thai ghép tạng đặc [*vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.1, 5.3)*].

#### Độc tính đối với phôi thai

Cho những phụ nữ có khả năng mang thai biết rằng LIBTAYO có thể gây hại đến thai nhi và họ cần thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu biết hoặc nghi ngờ mình mang thai [*vui lòng tham khảo phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (5.4) và phần Dùng thuốc cho nhóm đối tượng cụ thể (8.1, 8.3)*].

Khuyến cáo phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và trong ít nhất 4 tháng sau khi dùng liều LIBTAYO cuối cùng [*vui lòng tham khảo phần Dùng thuốc cho nhóm đối tượng cụ thể (8.3)*].

#### Phụ nữ đang cho con bú

Khuyến cáo bệnh nhân nữ không cho con bú trong thời gian dùng LIBTAYO và trong ít nhất 4 tháng sau khi dùng liều cuối cùng [*vui lòng tham khảo phần Dùng thuốc cho nhóm đối tượng cụ thể (8.2)*].

## **REGENERON**

Nhà sản xuất:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
777 Old Saw Mill River Road  
Tarrytown, NY 10591-6707  
Hoa Kỳ. Giấy phép số 1760

Đơn vị tiếp thị:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591) và  
sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807)  
©2021 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC.

Bảo lưu mọi quyền.

LIB.21.11.0059