

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIBTAYO 350 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di concentrato contiene 50 mg di cemiplimab.

Ogni flaconcino contiene 350 mg di cemiplimab in 7 mL.

Cemiplimab è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in colture di cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) in sospensione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da incolore a giallo pallido, da limpida a leggermente opalescente, con un pH di 6,0 e osmolalità compresa tra 300 e 360 mmol/kg. La soluzione può contenere quantità minime di particelle da traslucide a bianche in un flaconcino monouso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma cutaneo a cellule squamose

LIBTAYO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato (mCSCC o laCSCC) che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa.

Carcinoma basocellulare

LIBTAYO, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del *pathway* di Hedgehog (HHI).

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

LIBTAYO in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), con espressione di PD-L1 (in $\geq 50\%$ delle cellule tumorali), senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano:

- NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure
- NSCLC metastatico.

LIBTAYO in associazione a chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC che esprimono PD-L1 (in $\geq 1\%$ delle cellule tumorali), senza aberrazioni di EGFR, ALK o ROS1, che presentano:

- NSCLC localmente avanzato che non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure
- NSCLC metastatico.

Carcinoma della cervice uterina

LIBTAYO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma della cervice uterina recidivante o metastatico con progressione di malattia durante o dopo un precedente trattamento con chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e monitorata da medici esperti nel trattamento di tumori.

Analisi di PD-L1 in pazienti con NSCLC

I pazienti con NSCLC devono essere valutati per il trattamento in base all'espressione tumorale di PD-L1 confermata da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Dose raccomandata

La dose raccomandata è 350 mg di cemiplimab ogni 3 settimane (Q3W), somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

Il trattamento può essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Modifiche della dose

Non sono raccomandate riduzioni della dose. In base alla sicurezza e tollerabilità individuale, potrebbe essere necessario ritardare o interrompere la somministrazione. Le modifiche raccomandate per gestire eventuali reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1.

Linee guida dettagliate per la gestione di reazioni avverse immuno-mediate sono descritte nella Tabella 1 (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 1: Modifiche terapeutiche raccomandate

Reazione avversa ^a	Severità ^b	Modifica della dose	Intervento aggiuntivo
Reazioni avverse immuno-mediate			
Polmonite	Grado 2	Sospendere LIBTAYO	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
		Riprendere LIBTAYO se la polmonite migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidica a ≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalente	
	Grado 3 o 4 oppure Grado 2 ricorrente	Interrompere definitivamente	Dose iniziale di 2–4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose

Reazione avversa ^a	Severità ^b	Modifica della dose	Intervento aggiuntivo
Reazioni avverse immuno-mediate			
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere LIBTAYO	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
		Riprendere LIBTAYO se la colite o la diarrea migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidica a ≤10 mg/giorno di prednisone o equivalente	
	Grado 4 oppure Grado 3 ricorrente	Interrompere definitivamente	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
Epatite	Grado 2 con AST o ALT >3 e ≤5 x ULN oppure bilirubina totale >1,5 e ≤3 x ULN	Sospendere LIBTAYO	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
		Riprendere LIBTAYO se l'epatite migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidica a ≤10 mg/giorno di prednisone o equivalente o ritorna ai valori basali di AST o ALT dopo aver completato la riduzione della dose di terapia corticosteroidica	
	Grado ≥3 con AST o ALT >5 x ULN oppure bilirubina totale >3 x ULN	Interrompere definitivamente	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
Ipotiroidismo	Grado 3 o 4	Sospendere LIBTAYO	Iniziare la terapia ormonale sostitutiva con ormoni tiroidei se clinicamente indicato
		Riprendere LIBTAYO quando l'ipotiroidismo ritorna a Grado da 0 a 1 o risulta altrimenti clinicamente stabile	
Ipertiroidismo	Grado 3 o 4	Sospendere LIBTAYO	Iniziare la gestione dei sintomi
		Riprendere LIBTAYO quando l'ipertiroidismo ritorna a Grado da 0 a 1 o risulta altrimenti clinicamente stabile	
Tiroidite	Grado da 3 a 4	Sospendere LIBTAYO	Iniziare la gestione dei sintomi
		Riprendere LIBTAYO quando la tiroidite ritorna a Grado da 0 a 1 o, altrimenti, risulta clinicamente stabile	

Reazione avversa ^a	Severità ^b	Modifica della dose	Intervento aggiuntivo
Reazioni avverse immuno-mediate			
Ipofisite	Grado da 2 a 4	Sospendere LIBTAYO	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale e una terapia ormonale sostitutiva se clinicamente indicato
		Riprendere LIBTAYO se l'ipofisite migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidica a ≤10 mg/giorno di prednisone o equivalente o risulta altrimenti clinicamente stabile	
Insufficienza surrenalica	Grado da 2 a 4	Sospendere LIBTAYO	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, seguita da una riduzione graduale della dose e terapia ormonale sostitutiva come clinicamente indicato
		Riprendere LIBTAYO se l'insufficienza surrenalica migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidica a ≤10 mg/giorno di prednisone o equivalente o risulta altrimenti clinicamente stabile	
Diabete mellito di tipo 1	Grado 3 o 4 (iperglicemia)	Sospendere LIBTAYO	Iniziare il trattamento con anti-iperglicemici se clinicamente indicato
		Riprendere LIBTAYO quando il diabete mellito ritorna a Grado da 0 a 1 o risulta altrimenti clinicamente stabile	
Reazioni avverse cutanee	Grado 2 di durata superiore a 1 settimana, Grado 3 oppure sospetto di sindrome di Stevens-Johnson (<i>Stevens-Johnson Syndrome, SJS</i>) o necrolisi epidermica tossica (NET)	Sospendere LIBTAYO	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
	Grado 4 oppure SJS o NET confermata	Interrompere definitivamente	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose

Reazione avversa ^a	Severità ^b	Modifica della dose	Intervento aggiuntivo
Reazioni avverse immuno-mediate			
Reazione cutanea immuno-mediate o altre reazioni avverse immuno-mediate in pazienti precedentemente trattati con idelalisib	Grado 2	Sospendere LIBTAYO	Iniziare immediatamente la gestione, compresa una dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
		Riprendere LIBTAYO se la reazione cutanea o altra reazione avversa immuno-mediate migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidea a ≤10 mg/giorno di prednisone o equivalente	
	Grado 3 o 4 (escluse le endocrinopatie) o Grado 2 ricorrente	Interrompere definitivamente	Iniziare immediatamente la gestione, compresa una dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
Nefrite con disfunzione renale	Creatinina aumentata Grado 2	Sospendere LIBTAYO	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
		Riprendere LIBTAYO se la nefrite migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidea a ≤10 mg/giorno di prednisone o equivalente	
	Creatinina aumentata Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose
Altre reazioni avverse immuno-mediate (comprese ma non limitate a encefalomielite paraneoplastica, meningite, miosite, rigetto del trapianto di organo solido, malattia del trapianto contro l'ospite, sindrome di Guillain-Barré, infiammazione del sistema nervoso centrale, poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, encefalite, miastenia grave, neuropatia periferica, miocardite, pericardite, trombocitopenia immune,	Grado 2 o 3 sulla base del tipo di reazione	Sospendere LIBTAYO	Iniziare la gestione dei sintomi inclusa una dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente come clinicamente indicato, seguita da una riduzione graduale della dose
		Riprendere LIBTAYO se l'altra reazione avversa immuno-mediate migliora e rimane a Grado da 0 a 1 dopo aver ridotto gradualmente la dose della terapia corticosteroidea a ≤10 mg/giorno di prednisone o equivalente	
	– Grado 3, sulla base del tipo di reazione o Grado 4 (escluse endocrinopatie) – Tossicità neurologica di Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente	Dose iniziale di 1–2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente come clinicamente indicato seguita da una riduzione graduale della dose

Reazione avversa ^a	Severità ^b	Modifica della dose	Intervento aggiuntivo
Reazioni avverse immuno-mediate			
vasculite, artralgia, artrite, debolezza muscolare, mialgia, polimialgia reumatica, Sindrome di Sjogren, prurito, cheratite, gastrite immuno-mediata, stomatite e linfocitosi emofagocitica)	<ul style="list-style-type: none"> – Miocardite o pericardite di Grado 3 o 4 – Linfocitosi emofagocitica confermata – Reazione avversa immuno-mediata ricorrente di Grado 3 – Reazioni avverse persistenti immuno-mediate di Grado 2 o 3, della durata di ≥12 settimane (escluse le endocrinopatie) – Impossibilità di ridurre la dose dei corticosteroidi a ≤10 mg al giorno di prednisone o equivalente entro 12 settimane 		
Reazioni correlate a infusione^a			
Reazione correlata a infusione	Grado 1 o 2	Interrompere o rallentare la velocità di infusione	Iniziare la gestione dei sintomi
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente	

ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; ULN: limite superiore del valore normale (*Upper Limit of Normal*).

^a Vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8

^b La tossicità deve essere classificata secondo la versione attuale dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. NCI CTCAE).

Scheda di Allerta per il paziente

Tutti i medici che prescrivono LIBTAYO devono avere dimestichezza con il materiale educativo e informare i pazienti in merito alla Scheda di Allerta per il paziente che spiega loro come comportarsi qualora dovessero manifestare qualsiasi sintomo di reazioni avverse immuno-mediate o reazioni correlate a infusione. Il medico consegnerà la Scheda di Allerta per il paziente a tutti i pazienti.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di LIBTAYO nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Nei pazienti anziani non sono raccomandate modifiche della dose. L'esposizione a cemiplimab è simile in tutti i gruppi di pazienti per età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Nei pazienti di età ≥ 75 anni trattati con cemiplimab in monoterapia, i dati sono limitati.

Compromissione renale

Non sono raccomandate modifiche della dose di LIBTAYO nei pazienti con compromissione renale. I dati relativi all'uso di LIBTAYO in pazienti con compromissione renale severa (CLcr da 15 a 29 mL/min), sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non sono raccomandate modifiche della dose. LIBTAYO non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica severa. Non vi sono dati sufficienti in pazienti con compromissione epatica severa per poter formulare raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

LIBTAYO è per uso endovenoso. Va somministrato attraverso infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa dotata di filtro in linea o di un filtro aggiuntivo, sterili, apirogeni, a bassa affinità proteica (con pori di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 micron).

Non deve essere effettuata la somministrazione concomitante di altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse immuno-mediate

Sono state osservate reazioni avverse immuno-mediate severe e fatali con cemiplimab (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Tali reazioni immuno-mediate possono interessare qualsiasi organo. Le reazioni immuno-mediate si possono manifestare in qualsiasi momento durante il trattamento con cemiplimab; tuttavia, reazioni avverse immuno-mediate possono manifestarsi dopo l'interruzione di cemiplimab.

Le linee guida per le reazioni avverse immuno-mediate si applicano a cemiplimab, sia che venga somministrato in monoterapia che in associazione a chemioterapia.

In pazienti trattati con cemiplimab o altri inibitori PD-1 / PD-L1, le reazioni avverse immuno-mediate che coinvolgono più di un distretto corporeo possono manifestarsi contemporaneamente, come miosite e miocardite o miastenia grave.

Monitorare i pazienti per segni e sintomi di reazioni avverse immuno-mediate. Le reazioni avverse immuno-mediate devono essere gestite apportando modifiche alla posologia di cemiplimab, con una terapia ormonale sostitutiva (se clinicamente indicata) e con i corticosteroidi. In caso di reazioni avverse immuno-mediate sospette, i pazienti devono essere valutati per confermare una reazione avversa immuno-mediata ed escludere altre cause, incluse le infezioni. A seconda della gravità della reazione avversa, cemiplimab deve essere sospeso o interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite immuno-mediata

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi di polmonite immuno-mediata, definita in base alla necessità di somministrare corticosteroidi senza evidente eziologia alternativa, in alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di polmonite e devono essere escluse cause diverse dalla polmonite immuno-mediata. I pazienti con sospetta polmonite devono essere valutati con esami diagnostici per immagini se indicato in base alla valutazione clinica e gestiti con modifiche posologiche di cemiplimab e somministrazione di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Colite immuno-mediata

In pazienti trattati con cemiplimab sono state osservate coliti o diarrea immuno-mediate, definite in base alla necessità di somministrare corticosteroidi senza evidente eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di diarrea o colite e gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab, con agenti antidiarroici e corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Epatite immuno-mediata

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi, alcuni dei quali fatali, di epatite immuno-mediata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi senza alcuna evidente eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per alterazioni degli esami epatici prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento come indicato in base alla valutazione clinica e gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab e con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Endocrinopatie immuno-mediate

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi di endocrinopatie immuno-mediate, definite come endocrinopatie verificatisi durante il trattamento senza alcuna evidente eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi della tiroide (ipotiroidismo/ipertiroidismo/tiroidite)

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi di disturbi della tiroide immuno-mediate. La tiroidite può manifestarsi con o senza un'alterazione dei test di funzionalità tiroidea.

L'ipotiroidismo può comparire dopo l'ipertiroidismo. I disturbi della tiroide possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali alterazioni nella funzione tiroidea all'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento se indicato in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere gestiti con una terapia ormonale sostitutiva (se indicata) e apportando modifiche alla posologia di cemiplimab. L'ipertiroidismo deve essere gestito secondo la terapia medica standard (vedere paragrafo 4.2).

Ipfisite

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi di ipofisite immuno-mediata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ipofisite e gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab, corticosteroidi e terapia ormonale sostitutiva, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza surrenalica

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi di insufficienza surrenalica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza surrenalica durante e dopo il trattamento e gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab, corticosteroidi e terapia ormonale sostitutiva, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Diabete mellito di tipo 1

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi di diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato, compresi casi di chetoacidosi diabetica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per iperglicemia e segni e sintomi di diabete se indicato in base alla valutazione clinica e gestiti con anti-iperglicemici orali o insulina e modifiche alla posologia di cemiplimab (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee avverse immuno-mediate

In associazione con il trattamento con cemiplimab, sono stati osservati casi di reazioni avverse cutanee immuno-mediate, definite in base alla necessità di usare corticosteroidi sistemici senza alcuna evidente eziologia alternativa, compresi eruzione cutanea avversa severa (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), come sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET) (alcuni casi hanno avuto esito fatale) e altre reazioni cutanee quali eruzione cutanea, eritema multiforme, pemfigoide (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per evidenza di reazioni cutanee gravi sospette e per escludere altre cause. I pazienti devono essere gestiti con modifiche della posologia di cemiplimab e con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2). In caso di segni o sintomi di SJS o NET, inviare il paziente a strutture specialistiche per la valutazione e il trattamento e gestire il paziente con modifiche del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Casi di SJS, NET fatale e stomatite si sono verificati dopo 1 dose di cemiplimab in pazienti precedentemente esposti a idelalisib che stavano partecipando a una sperimentazione clinica volta a valutare cemiplimab nel linfoma non-Hodgkin (*Non-Hodgkins Lymphoma*, NHL) e che recentemente erano stati esposti ad antibiotici contenenti zolfo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab e con corticosteroidi come descritto precedentemente (vedere paragrafo 4.2).

Nefrite immuno-mediata

In pazienti trattati con cemiplimab sono stati osservati casi di nefrite immuno-mediata, definita in base alla necessità di usare corticosteroidi senza alcuna evidente eziologia alternativa, incluso un caso fatale (vedere paragrafo 4.8). Monitorare i pazienti per cambiamenti nella funzionalità renale. I pazienti devono essere gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab e con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Altre reazioni avverse immuno-mediate

In pazienti trattati con cemiplimab sono state osservate altre reazioni avverse immuno-mediate fatali e potenzialmente letali, inclusa encefalomielite paraneoplastica, meningite, miosite e miocardite (vedere paragrafo 4.8 per altre reazioni avverse immuno-mediate).

Con altri inibitori di PD-1/PD-L1 è stata osservata cistite non infettiva.

Valutare le sospette reazioni avverse immuno-mediate al fine di escludere altre cause. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse immuno-mediate e gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab e corticosteroidi, come clinicamente indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nella fase successiva all'immissione in commercio è stato segnalato il rigetto del trapianto d'organo solido in pazienti trattati con inibitori di PD-1. Il trattamento con cemiplimab può aumentare il rischio di rigetto nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido. In questi pazienti devono essere considerati i benefici del trattamento con cemiplimab rispetto al rischio di un possibile rigetto dell'organo.

In pazienti trattati con altri inibitori di PD-1 / PD-L1, in associazione con trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, nella fase successiva all'immissione in commercio, sono stati osservati casi di malattia del trapianto contro l'ospite.

In pazienti trattati con cemiplimab è stata segnalata linfocitosi emofagocitica (*haemophagocytic lymphohistiocytosis* - HLH) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di HLH. Se la HLH è confermata, la somministrazione di cemiplimab deve essere interrotta e deve essere iniziato il trattamento per la HLH (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni correlate a infusione

Cemiplimab può causare reazioni correlate a infusione, gravi o potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione e gestiti con modifiche alla posologia di cemiplimab e corticosteroidi. In presenza di reazioni correlate a infusione di entità lieve o moderata, il trattamento con cemiplimab deve essere interrotto o la velocità di infusione rallentata. In presenza di reazioni correlate a infusione gravi (Grado 3) o potenzialmente letali (Grado 4), l'infusione deve essere interrotta e il trattamento con cemiplimab cessato definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti esclusi dagli studi clinici

Negli studi clinici non sono stati inclusi pazienti con infezioni in corso, immunocompromessi, con anamnesi di malattie autoimmuni, PS ECOG ≥ 2 o anamnesi di malattia polmonare interstiziale. Per un elenco completo dei pazienti esclusi dagli studi clinici, vedere paragrafo 5.1.

In assenza di dati, cemiplimab deve essere utilizzato con cautela in queste popolazioni dopo un'attenta valutazione del rapporto benefici/rischi per il paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici (PK) d'interazione farmacologica con cemiplimab. L'uso di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalente) deve essere evitato prima di iniziare cemiplimab, a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di cemiplimab. Tuttavia, i corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere usati dopo l'inizio di cemiplimab per trattare eventuali reazioni avverse immuno-mediate (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cemiplimab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di cemiplimab.

Gravidanza

Non sono stati condotti studi con cemiplimab sulla riproduzione negli animali. Non sono disponibili dati sull'uso di cemiplimab nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'inibizione del *pathway* di PD-1/PD-L1 può portare a un aumento del rischio di rigetto immuno-mediatore del feto in via di sviluppo con conseguente morte fetale (vedere paragrafo 5.3).

L'immunoglobulina G4 (IgG4) umana è nota per attraversare la barriera placentare e cemiplimab è una IgG4; pertanto, cemiplimab può essere potenzialmente trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Cemiplimab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico sia superiore al potenziale rischio.

Allattamento

Non è noto se cemiplimab sia escreto nel latte materno. È noto che gli anticorpi (compresi le IgG4) sono escreti nel latte materno; non è possibile escludere il rischio per i neonati allattati con latte materno.

Se la donna sceglie di essere trattata con cemiplimab, deve essere avvertita di non allattare durante il trattamento con cemiplimab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici in merito ai possibili effetti di cemiplimab sulla fertilità. In uno studio di 3 mesi di valutazione della fertilità con dosi ripetute condotto su scimmie *cynomolgus* sessualmente mature, non sono stati riscontrati effetti né sui parametri di valutazione della fertilità né sugli organi riproduttivi maschili e femminili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cemiplimab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo il trattamento con cemiplimab è stata riscontrata stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Con cemiplimab possono verificarsi reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'adeguata terapia medica o dopo la sospensione di cemiplimab (si veda "Descrizione di reazioni avverse selezionate" di seguito).

Cemiplimab in monoterapia

La sicurezza di cemiplimab in monoterapia è stata valutata in 5 studi clinici, su 1 281 pazienti con tumori solidi maligni in stadio avanzato, trattati con cemiplimab, in monoterapia. La durata mediana di esposizione a cemiplimab è stata di 28 settimane (intervallo: da 2 giorni a 144 settimane).

Negli studi clinici, si sono manifestate reazioni avverse immuno-mediate nel 21% dei pazienti trattati con cemiplimab, tra cui reazioni di Grado 5 (0,3%), Grado 4 (0,6%), Grado 3 (5,7%) e Grado 2 (11,2%). Le reazioni avverse immuno-mediate hanno portato all'interruzione permanente di cemiplimab nel 4,6% dei pazienti. Le reazioni avverse immuno-mediate più comuni sono state ipotiroidismo (6,8%), ipertiroidismo (3,0%), polmonite immuno-mediata (2,6%), epatite immuno-mediata (2,4%), colite immuno-mediata (2,0%) e reazioni avverse cutanee-immuno-mediate (1,9%) (si veda "Descrizione di reazioni avverse selezionate" di seguito, "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" nel paragrafo 4.4 e "Modifiche posologiche raccomandate" nel paragrafo 4.2).

Le reazioni avverse sono state gravi nel 32,4% dei pazienti.

Le reazioni avverse hanno portato all'interruzione permanente di cemiplimab nel 9,4% dei pazienti.

Casi di reazioni avverse cutanee severe (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), comprese sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET), sono stati riportati in associazione al trattamento con cemiplimab (vedere paragrafo 4.4).

Cemiplimab in associazione a chemioterapia a base di platino

La sicurezza di cemiplimab in associazione a chemioterapia a base di platino è stata valutata in uno studio clinico su 465 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico. La durata mediana dell'esposizione è stata di 38,5 settimane (da 10 giorni a 102,6 settimane) nel gruppo cemiplimab e chemioterapia e di 21,3 settimane (da 4 giorni a 95 settimane) nel gruppo chemioterapia.

Le reazioni avverse immuno-mediate si sono verificate nel 18,9% dei pazienti, comprese quelle di grado 5 (0,3%), grado 3 (2,6%) e grado 2 (7,4%). Le reazioni avverse immuno-mediate hanno portato all'interruzione definitiva di cemiplimab nell'1,0% dei pazienti. Le reazioni avverse immuno-mediate più comuni sono state ipotiroidismo (7,7%), ipertiroidismo (5,1%), aumento dell'ormone tireostimolante nel sangue (4,2%), reazione cutanea immuno-mediata (1,9%), polmonite immuno-mediata (1,9%) e diminuzione dell'ormone tireostimolante nel sangue (1,6%) (vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" di seguito, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego nel paragrafo 4.4 e Modifiche terapeutiche raccomandate nel paragrafo 4.2).

Sono stati registrati eventi avversi gravi nel 25,3% dei pazienti.

Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione definitiva di cemiplimab nel 5,1% dei pazienti.

Elenco delle reazioni avverse

La Tabella 2 elenca l'incidenza delle reazioni avverse nella serie di dati sulla sicurezza della monoterapia e nei pazienti trattati con cemiplimab in associazione a chemioterapia. Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Durante il trattamento in combinazione con chemioterapia possono insorgere reazioni avverse note per verificarsi con cemiplimab da solo o con i singoli componenti della terapia di associazione.

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con cemiplimab in monoterapia e cemiplimab in associazione a chemioterapia

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Cemiplimab in monoterapia			Cemiplimab in combinazione con chemioterapia		
	Qualsiasi grado %	Grado 3-5 (%)		Qualsiasi grado %	Grado 3-5 (%)	
Infezioni ed infestazioni						
Infezione delle vie respiratorie superiori ^a	Molto comune	10,9	0,4			
Infezione delle vie urinarie ^b	Comune	8,4	2,3			
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Anemia	Molto comune	15,0	5,2	Molto comune	43,6	9,9
Neutropenia				Molto comune	15,4	5,8
Trombocitopenia				Molto comune	13,1	2,6
Linfoistocitosi emofagocitica ^d	Non nota	--	--			
Disturbi del sistema immunitario						
Reazione correlata a infusione	Comune	3,3	<0,1	Non comune	0,3	0
Trombocitopenia ^c	Non comune	0,9	0			
Sindrome di Sjogren	Non comune	0,2	0			
Rigetto del trapianto di organo solido ^d	Non nota	--	--			
Patologie endocrine						
Ipotiroidismo ^e	Comune	6,8	<0,1	Comune	7,7	0,3
Ipertiroidismo	Comune	3,0	<0,1	Comune	5,1	0
Tiroidite ^f	Non comune	0,6	0	Non comune	0,6	0
Ipofisite ^g	Non comune	0,5	0,2			
Insufficienza surrenalica	Non comune	0,5	0,5			
Diabete mellito di tipo 1 ^h	Raro	<0,1	<0,1	Non comune	0,3	0
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea	Comune	8,0	0,3			
Neuropatia periferica ⁱ	Comune	1,3	<0,1	Molto comune	21,2	0
Meningite ^j	Raro	<0,1	<0,1			
Encefalite	Raro	<0,1	<0,1			
Miastenia gravis	Raro	<0,1	0			
Encefalomielite paraneoplastica	Raro	<0,1	<0,1			
Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica	Raro	<0,1	0			
Patologie dell'occhio						
Cheratite	Raro	<0,1	0			

Patologie cardiache						
Miocardite ^k	Non comune	0,5	0,3			
Pericardite ^l	Non comune	0,3	0,2			
Patologie vascolari						
Iperensione ^m	Comune	5,7	2,6			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Appetito ridotto	Molto comune	13,0	0,6	Molto comune	17,0	1,0
Iperglicemia				Molto comune	17,6	1,9
Ipoalbuminemia				Molto comune	10,3	0,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Tosse ⁿ	Molto comune	10,8	0,2			
Dispnea ^o	Comune	9,7	1,2	Molto comune	12,8	2,2
Polmonite ^p	Comune	3,3	1,1	Comune	4,2	0,6
Patologie gastrointestinali						
Nausea	Molto comune	14,7	0,2	Molto comune	25,0	0
Diarrea	Molto comune	16,3	0,7	Molto comune	10,6	1,3
Stipsi	Molto comune	12,3	0,2	Molto comune	13,8	0,3
Dolore addominale ^q	Molto comune	11,5	0,7			
Vomito	Comune	9,9	0,2	Molto comune	12,2	0
Colite ^f	Comune	2,0	0,8	Comune	1,0	0,3
Stomatite	Comune	1,8	<0,1			
Gastrite ^s	Non comune	0,2	0			
Patologie epatobiliari						
Epatite ^t	Comune	2,7	1,8			
Disturbi psichiatrici						
Insomnia				Molto comune	10,9	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Eruzione cutanea ^u	Molto comune	21,4	1,6	Molto comune	12,5	1,3
Prurito ^v	Molto comune	12,7	0,2	Comune	3,5	0
Cheratosi attinica	Comune	3,7	0			
Alopecia				Molto comune	36,9	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						
Dolore muscoloscheletrico ^w	Molto comune	28,3	1,8	Molto comune	26,9	1,3
Artrite ^x	Non comune	0,9	0,2	Comune	1,0	0
Miosite ^y	Non comune	0,3	<0,1			
Debolezza muscolare	Non comune	0,2	0			
Polimialgia reumatica	Non comune	0,2	0			
Patologie renali e urinarie						
Nefrite ^z	Comune	1,2	0,2	Comune	2,6	0
Cistite non infettiva	Non nota	--	--			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Stanchezza ^{aa}	Molto comune	29,9	2,6	Molto comune	23,4	3,8
Piressia ^{bb}	Comune	8,7	0,2			
Edema ^{cc}	Comune	7,9	0,4			
Esami diagnostici						
Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	4,6	0,5	Molto comune	16,3	2,2

Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	4,4	0,7	Molto comune	14,7	0,3
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	1,9	0,2	Comune	4,5	0
Creatinina ematica aumentata	Comune	1,6	0	Comune	8,7	0
Ormone tireostimolante ematico aumentato	Non comune	0,8	0	Comune	4,2	0
Transaminasi aumentate	Non comune	0,4	<0,1			
Bilirubina ematica aumentata	Non comune	0,4	<0,1	Comune	1,6	0,3
Ormone tireostimolante ematico diminuito	Raro	<0,1	0	Comune	1,6	0
Peso diminuito				Molto comune	11,2	1,3
Gamma-glutamilttransferasi aumentata				Non comune	0,6	0,3

È stata utilizzata la Versione 4.03 dei criteri NCI CTCAE per definire il grado di tossicità.

- a. *Infezione delle vie respiratorie superiori include infezione delle vie respiratorie superiori, rinofaringite, sinusite, infezione delle vie respiratorie, rinite, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie, faringite, laringite, rinite virale, sinusite acuta, tonsillite e tracheite.*
- b. *Infezione delle vie urinarie include infezione delle vie urinarie, cistite, pielonefrite, infezione renale, pielonefrite acuta, urosepsi, cistite batterica, infezione delle vie urinarie da escherichia, pielocistite, infezione batterica delle vie urinarie e infezione delle vie urinarie da pseudomonas.*
- c. *Trombocitopenia include trombocitopenia e trombocitopenia immunitaria.*
- d. *Evento post-marketing.*
- e. *Ipotiroidismo include ipotiroidismo e ipotiroidismo immuno-mediato.*
- f. *Tiroidite include tiroidite, tiroidite autoimmune e tiroidite immuno-mediata.*
- g. *Ipfosite include ipofisite e ipofisite linfocitica.*
- h. *Diabete mellito di tipo 1 include chetoacidosi diabetica e diabete mellito di tipo 1.*
- i. *Neuropatia periferica include neuropatia sensoriale periferica, neuropatia periferica, parestesia, polineuropatia, neurite e neuropatia motoria periferica.*
- j. *Meningite include meningite asettica.*
- k. *Miocardite include miocardite, miocardite autoimmune e miocardite immuno-mediata.*
- l. *Pericardite include pericardite autoimmune e pericardite.*
- m. *Ipertensione include ipertensione e crisi ipertensiva.*
- n. *Tosse include tosse, tosse produttiva e sindrome della tosse delle vie aeree superiori.*
- o. *Dispnea include dispnea e dispnea da sforzo.*
- p. *Polmonite include polmonite, malattia polmonare immuno-mediata, malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare.*
- q. *Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, distensione addominale, dolore addominale inferiore, fastidio addominale e dolore gastrointestinale.*
- r. *Colite include colite, colite autoimmune, enterocolite e enterocolite immuno-mediata.*
- s. *Gastrite include gastrite e gastrite immuno-mediata.*
- t. *Epatite include epatite autoimmune, epatite immuno-mediata, epatite, epatotossicità, iperbilirubinemia, danno epatocellulare, insufficienza epatica e funzione epatica anomala.*
- u. *Eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, dermatite, eritema, eruzione cutanea pruriginosa, orticaria, eruzione cutanea eritematosa, dermatite bollosa, dermatite acneiforme, eruzione cutanea maculare, psoriasi, eruzione cutanea papulare, eczema disidrosico, pemfigoide, dermatite autoimmune, dermatite allergica, dermatite atopica, eruzione da farmaci, eritema nodoso, reazione cutanea, tossicità cutanea, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizzata, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, eruzione cutanea esfoliativo, dermatite immuno-mediata, lichen planus e parapsoriasi.*
- v. *Prurito include prurito e prurito allergico.*
- w. *Dolore muscoloscheletrico include artralgia, dolore dorsale, dolore ad un arto, mialgia, dolore al collo, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore osseo, dolore muscoloscheletrico, dolore spinale, rigidità muscoloscheletrica e fastidio muscoloscheletrico.*
- x. *Artrite include artrite, poliartrite, artrite autoimmune e artrite immuno-mediata.*
- y. *Miosite include miosite e dermatomiosite.*
- z. *Nefrite include danno renale acuto, compromissione renale, nefrite immuno-mediata, nefrite, insufficienza renale, nefrite tubulointerstiziale e nefropatia tossica.*
- aa. *Stanchezza include stanchezza, astenia e malessere.*
- bb. *Piressia include piressia, ipertermia e iperpiressia.*

cc. Edema include edema periferico, edema facciale, tumefazione periferico, tumefazione facciale, edema localizzato, edema generalizzato e tumefazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse selezionate descritte di seguito si basano sul profilo di sicurezza di cemiplimab valutato in 1 281 pazienti nel corso di studi clinici in monoterapia.

Queste reazioni avverse selezionate erano coerenti quando cemiplimab veniva somministrato in monoterapia o in associazione a chemioterapia.

Reazioni avverse immuno-mediate (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

Polmonite immuno-mediata

Casi di polmonite immuno-mediata si sono verificati in 33 (2,6%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 4 (0,3%) pazienti con polmonite immuno-mediata di Grado 4 e 8 (0,6%) pazienti con Grado 3. La polmonite immuno-mediata ha portato all'interruzione permanente di cemiplimab in 17 (1,3%) dei 1 281 pazienti. Tra i 33 pazienti con polmonite immuno-mediata, il tempo mediano all'esordio è stato di 2,7 mesi (intervallo: da 7 giorni a 22,2 mesi) e la durata mediana della polmonite è stata di 1,1 mesi (intervallo: da 5 giorni a 16,9 mesi). Ventisette dei 33 pazienti (81,8%) hanno ricevuto corticosteroidi ad alto dosaggio per una mediana di 15 giorni (intervallo: da 1 giorno a 5,9 mesi). La polmonite si è risolta in 20 (60,6%) dei 33 pazienti al momento del *cut-off* dei dati (limite per la raccolta dei dati).

Colite immuno-mediata

Casi di diarrea o colite immuno-mediate si sono verificati in 25 (2,0%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 10 (0,8%) con diarrea o colite immuno-mediate di Grado 3. La diarrea o la colite immuno-mediate hanno portato all'interruzione permanente di cemiplimab in 5 (0,4%) dei 1 281 pazienti. Tra i 25 pazienti con diarrea o colite immuno-mediate, il tempo mediano all'esordio è stato di 3,8 mesi (intervallo: da 1 giorno a 16,6 mesi) e la durata mediana della diarrea o colite immuno-mediate è stata di 2,1 mesi (intervallo: da 4 giorni a 26,8 mesi). Diciannove dei 25 pazienti (76,0%) con diarrea o colite immuno-mediate hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi per un tempo mediano di 22 giorni (intervallo: da 2 giorni a 5,2 mesi). La risoluzione della diarrea o colite immuno-mediate si è verificata in 14 (56,0%) dei 25 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Epatite immuno-mediata

Casi di epatite immuno-mediata si sono verificati in 31 (2,4%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 1 (<0,1%) paziente con epatite immuno-mediata di Grado 5, 4 (0,3%) pazienti con epatite immuno-mediata di Grado 4 e 21 (1,6%) pazienti con epatite immuno-mediata di Grado 3. L'epatite immuno-mediata ha portato all'interruzione permanente di cemiplimab in 18 (1,4%) dei 1 281 pazienti. Tra i 31 pazienti con epatite immuno-mediata, il tempo mediano all'esordio è stato di 2,8 mesi (intervallo: da 7 giorni a 22,5 mesi) e la durata mediana dell'epatite è stata di 2,3 mesi (intervallo: da 5 giorni a 8,7 mesi). Ventisette dei 31 pazienti (87,1%) con epatite immuno-mediata hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi per un tempo mediano di 24 giorni (intervallo: da 2 giorni a 3,8 mesi). L'epatite si è risolta in 12 (38,7%) dei 31 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Endocrinopatie immuno-mediate

Casi di ipotiroidismo si sono verificati in 87 (6,8%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, incluso 1 paziente (< 0,1%) con ipotiroidismo di grado 3. Tre (0,2%) dei 1 281 pazienti hanno interrotto il trattamento con cemiplimab a causa dell'ipotiroidismo. Tra gli 87 pazienti con ipotiroidismo, il tempo mediano all'esordio è stato di 4,0 mesi (intervallo: da 15 giorni a 18,9 mesi), con una durata mediana di 9,2 mesi (intervallo: da 1 giorno a 37,1 mesi). L'ipotiroidismo si è risolto in 5 (5,7%) degli 87 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Casi di ipertiroidismo si sono verificati in 39 (3,0%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 1 (<0,1%) paziente con ipertiroidismo di Grado 3 e 11 (0,9%) pazienti con ipertiroidismo di Grado 2. Nessun paziente ha interrotto il trattamento con cemiplimab a causa dell'ipertiroidismo. Tra i

39 pazienti con ipertiroidismo, il tempo mediano all'esordio è stato di 1,9 mesi (intervallo: da 20 giorni a 23,8 mesi) e la durata mediana è stata di 1,9 mesi (intervallo: da 9 giorni a 32,7 mesi). L'ipertiroidismo si è risolto in 22 (56,4%) dei 39 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Casi di tiroidite si sono verificati in 8 (0,6%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 4 (0,3%) pazienti con tiroidite di Grado 2. Nessun paziente ha interrotto il trattamento con cemiplimab a causa della tiroidite. La risoluzione della tiroidite è avvenuta in 1 (12,5%) degli 8 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Casi di insufficienza surrenalica si sono verificati in 6 (0,5%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 6 (0,5%) pazienti con insufficienza surrenalica di Grado 3. Uno (< 0,1%) dei 1 281 pazienti ha interrotto il trattamento con cemiplimab a causa dell'insufficienza surrenalica. Tra i 6 pazienti con insufficienza surrenalica, il tempo mediano all'esordio è stato di 7,5 mesi (intervallo: da 4,2 mesi a 18,3 mesi) e la durata mediana è stata di 2,9 mesi (intervallo: da 22 giorni a 6,1 mesi). Due dei 6 pazienti (33,3%) hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi. La risoluzione dell'insufficienza surrenalica è avvenuta in 1 (16,7%) dei 6 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Casi di ipofisite immuno-mediata si sono verificati in 7 (0,5%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 3 (0,2%) pazienti con ipofisite immuno-mediata di Grado 3. Uno (< 0,1%) dei 1 281 pazienti ha interrotto il trattamento con cemiplimab a causa dell'ipofisite. Tra i 7 pazienti con ipofisite, il tempo mediano all'esordio è stato di 7,4 mesi (intervallo: da 2,5 mesi a 10,4 mesi), con una durata mediana di 2,7 mesi (intervallo: da 9 giorni a 34,9 mesi). Tre dei 7 pazienti (42,9%) hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi. La risoluzione dell'ipofisite è avvenuta in 1 (14,3%) su 7 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Casi di diabete mellito di tipo 1 senza un'eziologia alternativa si sono verificati in 1 (<0,1%) dei 1 281 pazienti (Grado 4).

Reazioni cutanee avverse immuno-mediate

Casi di reazioni avverse cutanee immuno-mediate si sono verificati in 24 (1,9%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compresi 11 (0,9%) pazienti con reazioni avverse cutanee immuno-mediate di Grado 3. Le reazioni avverse cutanee immuno-mediate hanno portato all'interruzione permanente del trattamento con cemiplimab in 3 (0,2%) dei 1 281 pazienti. Tra i 24 pazienti con reazioni avverse cutanee immuno-mediate, il tempo mediano all'esordio è stato di 2,0 mesi (intervallo: da 2 giorni a 17,0 mesi) e la durata mediana è stata di 2,9 mesi (intervallo: da 8 giorni a 38,8 mesi). Diciassette dei 24 pazienti (70,8%) con reazioni avverse cutanee immuno-mediate hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi per un tempo mediano di 10 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,9 mesi). La risoluzione della reazione cutanea è avvenuta in 17 (70,8%) dei 24 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Nefrite immuno-mediata

Casi di nefrite immuno-mediata si sono verificati in 9 (0,7%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab, compreso 1 (< 0,1%) paziente con nefrite immuno-mediata di Grado 5 e 1 (< 0,1%) paziente con Grado 3. La nefrite immuno-mediata ha portato all'interruzione permanente di cemiplimab in 2 (0,2%) dei 1 281 pazienti. Tra i 9 pazienti con nefrite immuno-mediata, il tempo mediano all'esordio è stato di 2,1 mesi (intervallo: da 14 giorni a 12,5 mesi) e la durata mediana della nefrite è stata di 1,5 mesi (intervallo: da 9 giorni a 5,5 mesi). Sei dei 9 (66,7%) pazienti con nefrite immuno-mediata hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi per un tempo mediano di 18 giorni (intervallo: da 3 giorni a 1,3 mesi). La nefrite si è risolta in 7 (77,8%) dei 9 pazienti al momento del *cut-off* dei dati.

Altre reazioni avverse immuno-mediate

Le seguenti reazioni avverse immuno-mediate clinicamente significative si sono verificate con un'incidenza inferiore all'1% (se non diversamente specificato) nei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab in monoterapia. Gli eventi sono stati di Grado ≤ 3 , salvo diversamente specificato:

Patologie del sistema nervoso: meningite asettica, encefalomielite paraneoplastica (Grado 5), poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, encefalite, miastenia gravis, neuropatia periferica^a.

Patologie cardiache: miocardite^b (Grado 5), pericardite^c

Disturbi del sistema immunitario: trombocitopenia immune

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia (1,2%), artrite^d, debolezza muscolare, mialgia, miosite^e (Grado 4), polimialgia reumatica, sindrome di Sjogren

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito

Patologie dell'occhio: cheratite

Patologie gastrointestinali: stomatite, gastrite immuno-mediata

^a Sono comprese neurite, neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica e polineuropatia

^b Sono comprese miocardite autoimmune, miocardite immuno-mediata e miocardite

^c Sono comprese pericardite autoimmune e pericardite

^d Sono comprese artrite, artrite immuno-mediata e poliartrite

^e Sono comprese miosite e dermatomiosite

Negli studi clinici su pazienti trattati con la terapia di associazione, sono state osservate le seguenti reazioni avverse immuno-mediate: vasculite, sindrome di Guillain-Barré e infiammazione del sistema nervoso centrale e meningite (Grado 4), tutte con frequenza rara.

Effetti della classe di inibitori del checkpoint immunitario

Durante il trattamento con altri inibitori del checkpoint immunitario sono stati segnalati casi delle seguenti reazioni avverse che potrebbero verificarsi anche durante il trattamento con cemiplimab: insufficienza esocrina pancreatica e malattia celiaca.

Reazioni correlate a infusione

Casi di reazioni correlate a infusione si sono verificati in 94 (7,3%) dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab in monoterapia, compresi 2 (0,2%) pazienti con reazione correlata a infusione di Grado 3 o 4. La reazione correlata a infusione ha portato all'interruzione permanente di cemiplimab in 1 (<0,1%) paziente. I sintomi comuni della reazione correlata a infusione hanno compreso nausea, piressia e vomito. Novantatré dei 94 (98,9%) pazienti si sono ripresi dalla reazione correlata a infusione al momento del *cut-off* dei dati.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine ad uso terapeutico, anche con cemiplimab esiste il rischio di immunogenicità. Negli studi clinici su 1029 pazienti trattati con cemiplimab, il 2,1% dei pazienti ha sviluppato anticorpi contro cemiplimab derivanti dal trattamento e circa lo 0,3% ha presentato risposte anticorpali persistenti. Non sono stati osservati anticorpi neutralizzanti. Non vi è evidenza di un'alterazione della farmacocinetica o del profilo di sicurezza con sviluppo di anticorpi anti-cemiplimab.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio per rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere predisposto un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori di PD-1/PDL-1 (proteina di morte cellulare programmata 1 / ligando 1). Codice ATC: L01FF06.

Meccanismo d'azione

Cemiplimab è un anticorpo monoclonale interamente umano appartenente alla classe delle immunoglobuline G4 (IgG4), che si lega al recettore PD-1 (*Programmed Cell Death-1*, PD-1) bloccandone l'interazione con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2. Il coinvolgimento di PD-1 con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e possono essere espressi dalle cellule tumorali e/o altre cellule nel microambiente tumorale, determina l'inibizione della funzione delle cellule T, come la proliferazione, la secrezione di citochine e l'attività citotossica. Cemiplimab potenzia le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame di PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2.

Efficacia e sicurezza clinica

CSCC

L'efficacia e la sicurezza di cemiplimab in pazienti con mCSCC (nodale o distante) o con laCSCC che non erano candidati ad intervento chirurgico curativo o a radioterapia curativa sono state studiate nella sperimentazione clinica R2810-ONC-1540 (Studio 1540). Lo Studio 1540 era uno studio multicentrico, in aperto, di fase 2 che ha arruolato 193 pazienti con mCSCC o laCSCC nei Gruppi da 1 a 3 con un follow-up mediano combinato della durata totale di 15,7 mesi. La durata mediana del follow-up era di 18,5 mesi per il gruppo con mCSCC trattato con 3 mg/kg ogni 2 settimane (Q2W) (Gruppo 1), 15,5 mesi per il gruppo con laCSCC trattato con 3 mg/kg Q2W (Gruppo 2) e 17,3 mesi per il gruppo con mCSCC trattato con 350 mg Q3W (Gruppo 3). In un'ulteriore coorte di 165 pazienti con CSCC avanzato (mCSCC e laCSCC) trattati con 350 mg ogni 3 settimane, la durata mediana del follow-up è stata di 8,7 mesi (Gruppo 6).

Dallo studio sono stati esclusi i pazienti che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni: malattia autoimmune che ha richiesto una terapia sistemica con agenti immunosoppressori entro i 5 anni precedenti, anamnesi di trapianto di organo solido, anamnesi di polmonite negli ultimi 5 anni, precedente trattamento con anticorpi anti-PD-1/PD-L1 o con altra terapia di inibizione dei checkpoint immunitari, infezione attiva che richiede una terapia, inclusa infezione nota da virus dell'immunodeficienza umana, oppure infezione attiva da virus dell'epatite B o dell'epatite C, leucemia linfocitica cronica (LLC), metastasi cerebrali o Performance Status secondo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*,) (PS) ≥ 2 .

Nello Studio 1540, i pazienti hanno ricevuto cemiplimab per via endovenosa (e.v.) fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o completamento del trattamento programmato [3 mg/kg Q2W per 96 settimane (Gruppi 1 e 2) o 350 mg Q3W per 54 settimane (Gruppo 3)]. Qualora i pazienti con malattia localmente avanzata avessero mostrato una risposta sufficiente al trattamento, sarebbe stato consentito l'intervento chirurgico con intento curativo. Le valutazioni della risposta tumorale sono state eseguite ogni 8 o 9 settimane (rispettivamente per i pazienti trattati con 3 mg/kg Q2W o 350 mg Q3W). L'obiettivo primario (*endpoint* primario) della valutazione di efficacia dello Studio 1540 era il tasso di risposta obiettiva (*Overall Response Rate*, ORR) confermato da revisione centralizzata indipendente (*Independent Central Review*, ICR). Per i pazienti con mCSCC senza lesioni target visibili esternamente, l'ORR è stato determinato mediante i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1). Per i pazienti con lesioni target visibili esternamente (laCSCC e mCSCC), l'ORR è stato determinato in base ad un *endpoint* composito che integrava le valutazioni dei dati radiologici da parte dell'ICR (RECIST 1.1) e le immagini digitali (criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS]). L'*endpoint* secondario era rappresentato dalla durata della risposta (*Duration Of Response*, DOR) secondo ICR. Altri *endpoint* secondari includevano ORR e DOR secondo la valutazione dello sperimentatore (*Investigator Assessment*, IA), sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) secondo ICR e IA, sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS), tasso di risposta completa (*Complete Response Rate*, CR) secondo ICR e variazione nei punteggi degli esiti riferiti dal paziente valutati mediante il Questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione europea per la ricerca e il

trattamento dei tumori (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [EORTC] *Quality of Life Questionnaire* [QLQ-C30]).

Nell'analisi di efficacia di 193 pazienti con CSCC avanzato nello Studio 1540 Gruppi da 1 a 3, 115 presentavano mCSCC e 78 presentavano laCSCC. L'età mediana era di 72 anni (intervallo: 38–96). Settantotto (40,4%) pazienti avevano un'età ≥ 75 anni, 66 pazienti (34,2%) avevano un'età compresa tra 65 e <75 anni e 49 pazienti (25,4%) avevano meno di 65 anni. In totale, 161 (83,4%) pazienti erano uomini e 187 (96,90%) pazienti erano bianchi; il PS ECOG era 0 (44,6%) e 1 (55,4%). Il 33,7% dei pazienti aveva ricevuto almeno 1 precedente terapia antitumorale sistemica, l'81,3% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a un intervento chirurgico correlato al tumore e il 67,9% dei pazienti aveva ricevuto una precedente radioterapia. Tra i pazienti con mCSCC, il 76,5% presentava metastasi a distanza e il 22,6% presentava solo metastasi linfonodali.

I risultati di efficacia basati sull'analisi finale dello Studio 1540 Gruppi da 1 a 3 sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Risultati di efficacia – Studio 1540 – CSCC metastatico per gruppo di dosaggio, CSCC localmente avanzato

Obiettivo (<i>endpoint</i>) della valutazione di efficacia	mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg ogni 2 settimane (Gruppo 1) (N=59)	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg ogni 2 settimane (Gruppo 2) (N=78)	mCSCC Cemiplimab: 350 mg ogni 3 settimane (Gruppo 3) (N=56)
	Revisione centrale indipendente (<i>Independent Central Review</i> , ICR)	ICR	ICR
Tasso di risposta obiettiva confermata (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
IC al 95% per ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Risposta completa (<i>Complete Response</i> , CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Risposta parziale (<i>Partial Response</i> , PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabilità di malattia (<i>Stable Disease</i> , SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Progressione di malattia (<i>Progressive Disease</i> , PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Durata della risposta (<i>Duration Of Response</i>, DOR)^a			
Mediana ^c (mesi)	NR	41,9	41,3
IC al 95%	(20,7; NV)	(20,5; 54,6)	(40,8; 46,3)
Intervallo (mesi)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Pazienti con DOR ≥ 6 mesi, %	93,3%	88,6%	96,2%
Tempo alla risposta (TTR)			
Mediana (mesi) intervallo (min:max)	1,9 (1,7 : 21,8)	2,1 (1,8 : 8,8)	2,1 (2,0 : 22,8)

Obiettivo (<i>endpoint</i>) della valutazione di efficacia	mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg ogni 2 settimane (Gruppo 1) (N=59)	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg ogni 2 settimane (Gruppo 2) (N=78)	mCSCC Cemiplimab: 350 mg ogni 3 settimane (Gruppo 3) (N=56)
	Revisione centrale indipendente (<i>Independent Central Review</i> , ICR)	ICR	ICR
Sopravvivenza libera da progressione (<i>Progression Free Survival</i>, PFS)^{a, c}			
6 mesi (IC 95%)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 mesi (IC 95%)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Sopravvivenza globale (OS)^{a, c}			
12 mesi (IC 95%)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

IC: Intervallo di confidenza; ICR: Revisione centralizzata indipendente; NR: Non raggiunta; NV: Non valutabile.

- Nei Gruppi 1, 2 e 3, la durata mediana del follow-up era di 18,5, 15,5 e 17,3 mesi, rispettivamente.
- Include solo pazienti con guarigione completa del precedente coinvolgimento cutaneo; i pazienti con laCSCC nello Studio 1540 hanno effettuato la biopsia per confermare la CR.
- In base alla stima di Kaplan Meier.

Efficacia e stato PD-L1

L'attività clinica è stata osservata indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1 del tumore.

BCC

L'efficacia e la sicurezza di cemiplimab sono state valutate nello Studio 1620, uno studio in aperto, multicentrico, non randomizzato, condotto su pazienti affetti da laBCC o mBCC, la cui malattia è progredita durante la terapia con HHI, che erano intolleranti alla precedente terapia con HHI o che non hanno avuto risposta migliore della SD dopo 9 mesi di terapia con HHI (escluse le interruzioni del trattamento). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune che avevano richiesto la terapia sistemica con farmaci immunosoppressori negli ultimi 5 anni, con anamnesi di trapianto di organi solidi, con precedente trattamento con anti-PD-1/PD-L1 o con altri inibitori del checkpoint immunitario, con infezione da HIV, epatite B o epatite C o con PS ECOG ≥ 2 .

I pazienti hanno ricevuto cemiplimab 350 mg per via endovenosa (e.v.) ogni 3 settimane, per 5 cicli di 9 settimane, seguiti da 4 cicli di 12 settimane, fino a un massimo di 93 settimane di trattamento. Il trattamento è proseguito fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o completamento del trattamento previsto. Le valutazioni del tumore sono state effettuate ogni 9 settimane durante i cicli da 1 a 5 e ogni 12 settimane durante i cicli da 6 a 9. Gli obiettivi (*endpoints*) di efficacia primari erano ORR confermata e DOR, valutate mediante ICR. Gli obiettivi (*endpoints*) secondari di efficacia includevano ORR e DOR secondo IA, PFS, OS, CR secondo ICR e tempo alla risposta. Per i pazienti con mBCC senza lesioni target visibili dall'esterno, l'ORR è stato determinato mediante i criteri RECIST 1.1. Per i pazienti con lesioni target visibili dall'esterno (laBCC e mBCC), l'ORR è stato determinato mediante un obiettivo (*endpoint*) composito che integrava valutazioni mediante ICR dei dati radiologici (RECIST 1.1) e fotografie mediche digitali (criteri OMS).

In totale, 138 pazienti con BCC avanzato sono stati inclusi nell'analisi di efficacia dello Studio 1620, di cui 84 con laBCC e 54 con mBCC.

Nel gruppo laBCC, l'età mediana era di 70,0 anni (intervallo: da 42 a 89): 31 (37%) pazienti avevano un'età <65 anni e 53 (63%) avevano un'età pari o superiore a 65 anni. In totale, 56 (67%) erano uomini e 57 (68%) erano bianchi; il PS ECOG era di 0 (61%) e 1 (39%). L'83% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad almeno 1 intervento chirurgico correlato al cancro e il 35% dei pazienti era stato sottoposto a >3 interventi chirurgici precedenti correlati al cancro (mediana: 3,0 interventi, intervallo: da 1 a 43); il 50% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza almeno 1 radioterapia (RT) antitumorale (mediana: 1,0 RT, intervallo: da 1 a 6).

Nel gruppo mBCC, l'età mediana era di 63,5 anni (intervallo: da 38 a 90); 27 (50%) pazienti avevano un'età <65 anni e 27 (50%) avevano un'età pari o superiore a 65 anni. In totale, 38 (70%) erano uomini e 47 (87%) erano bianchi; il PS ECOG era 0 (67%) e 1 (33%). L'ottantacinque per cento (85%) dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad almeno 1 intervento chirurgico correlato al cancro e il 28% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza a >3 interventi chirurgici correlati al cancro (mediana: 2,0 interventi, intervallo: da 1 a 8); il 59% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza almeno 1 radioterapia (RT) antitumorale (mediana: 1,0 RT, intervallo: da 1 a 4).

Tutti i 138 pazienti erano stati precedentemente trattati con un HHI e il 12% (16/138) dei pazienti era stato precedentemente trattato con vismodegib e sonidegib (come linee separate di terapia). Degli 84 pazienti con laBCC, il 71% (60/84) ha interrotto la terapia con HHI a causa della progressione della malattia, il 38% (32/84) ha interrotto la terapia con HHI a causa di intolleranza e il 2% (2/84) ha interrotto esclusivamente a causa di mancanza di risposta. Dei 54 pazienti con mBCC, il 76% (41/54) ha interrotto la terapia con HHI a causa della progressione della malattia, il 33% (18/54) ha interrotto la terapia con HHI a causa di intolleranza e il 6% (3/54) ha interrotto esclusivamente a causa della mancanza di risposta. Per ciascun, gli sperimentatori potevano indicare più di un motivo di interruzione della terapia con HHI.

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia per lo Studio 1620 nel carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico

Obiettivo (<i>endpoint</i>) della valutazione di efficacia	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg ogni 3 settimane	cemiplimab 350 mg ogni 3 settimane
	N=84	N=54
	ICR	ICR
Migliore risposta complessiva (BOR)^{a, b, c}		
Tasso di risposta obiettiva (ORR: CR+ PR) (IC 95%)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	13 (24,1%) (13,5; 37,6)
Tasso di risposta completa (CR) ^d (IC 95 %)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Tasso di risposta parziale (PR)	21 (25,0%)	12 (22,2%)
Tasso di progressione della malattia (PD)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Durata della risposta (DOR)	N=27 pazienti con risposta obiettiva	N=13 pazienti con risposta obiettiva
Mediana ^e (mesi) (IC 95%)	NR (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Intervallo (osservato) (mesi)	2,1 – 36,8 ⁺	4,8 – 25,8 ⁺
Pazienti con DOR ≥ 6 mesi, % ^e (IC 95%)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (NE; NE)
Tempo alla risposta (TTR)	N=27 pazienti con risposta obiettiva	N=13 pazienti con risposta obiettiva
Mediana (mesi) (intervallo)	4,3 (2,1 - 21,4)	4,0 (2,0 – 10,5)

IC: Intervallo di confidenza; +: in corso all'ultima valutazione; ICR: revisione centralizzata indipendente; NR: non raggiunta; NE: non valutabile

a. Durata mediana dell'osservazione (*follow-up*): laBCC: 15,9 mesi, mBCC: 8,4 mesi

- b. Include 2 pazienti con laBCC che hanno soddisfatto i criteri di inclusione esclusivamente sulla base di “Non meglio che la stabilizzazione della malattia (SD) dopo 9 mesi di terapia con HHI”. I risultati della BOR secondo ICR erano SD per 1 paziente e NE per 1 paziente.
- c. Include 3 pazienti con mBCC che hanno soddisfatto i criteri di inclusione esclusivamente sulla base di “Non meglio di SD dopo 9 mesi di terapia con HHI”. I risultati della BOR secondo ICR erano PR per 1 paziente e SD per 2 pazienti.
- d. Nello Studio 1620, i pazienti con BCC localmente avanzato dovevano essere sottoposti a biopsia per confermare la risposta completa.
- e. In base alla stima di Kaplan-Meier.

Efficacia e stato PD-L1

L'attività clinica è stata osservata indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1 del tumore.

NSCLC

Trattamento di prima linea del NSCLC con cemiplimab in monoterapia

Nello Studio 1624, randomizzato, in aperto, multicentrico, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di cemiplimab rispetto alla chemioterapia con doppietta a base di platino, in pazienti con NSCLC localmente avanzato che non erano candidati alla chemioradioterapia definitiva o con NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 tumorale $\geq 50\%$ usando il test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

In totale sono stati arruolati 710 pazienti.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con aberrazioni genomiche tumorali EGFR, ALK o ROS1, punteggio di performance (PS) ECOG ≥ 2 , condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, infezione incontrollata da virus dell'epatite B (HBV), dell'epatite C (HCV) o dell'immunodeficienza umana (HIV), anamnesi di malattia polmonare interstiziale, che non avevano mai fumato o che erano affetti da una malattia autoimmune che avesse necessitato di terapia sistemica nei 2 anni precedenti il trattamento. Il trattamento delle metastasi cerebrali era consentito e i pazienti potevano essere arruolati se erano stati trattati adeguatamente ed erano tornati ai valori basali dal punto di vista neurologico, da almeno 2 settimane prima della randomizzazione. Non era necessaria la conferma radiologica della stabilità o della risposta.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'istologia (non squamoso o squamoso) e alla regione geografica (Europa, Asia o resto del mondo). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere cemiplimab 350 mg per via endovenosa (e.v.) ogni 3 settimane per un massimo di 108 settimane o, a discrezione dello sperimentatore, i seguenti regimi chemioterapici con doppietta a base di platino per 4-6 cicli: paclitaxel + cisplatino o carboplatino; gemcitabina + cisplatino o carboplatino; pemetrexed + cisplatino o carboplatino seguito da mantenimento facoltativo con pemetrexed (questo regime non era raccomandato per pazienti con NSCLC squamoso).

Il trattamento con cemiplimab è proseguito fino a progressione della malattia definita in base ai criteri RECIST 1.1, tossicità inaccettabile o fino a 108 settimane. I pazienti in terapia con cemiplimab, che avevano manifestato progressione della malattia definita sulla base dei criteri RECIST 1.1, valutati da un comitato di revisione indipendente (IRC), hanno potuto proseguire il trattamento con cemiplimab con l'aggiunta di 4 cicli di chemioterapia specifica per la tipologia istologica, finché non è stata osservata un'ulteriore progressione. I pazienti che, sulla base dei criteri RECIST 1.1, valutati da un comitato di revisione indipendente (IRC), avevano manifestato progressione della malattia durante il trattamento chemioterapico, hanno potuto ricevere il trattamento con cemiplimab fino ad ulteriore progressione, tossicità inaccettabile o fino a 108 settimane. Dei 203 pazienti randomizzati a ricevere la chemioterapia e che mostravano progressione della malattia definita sulla base dei criteri RECIST 1.1, valutati dall'IRC, 150 (73,9%) sono passati al trattamento con cemiplimab (*crossover*). La valutazione dello stato del tumore è stata effettuata ogni 9 settimane. Gli obiettivi (*endpoints*) primari di efficacia erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutate in cieco dall'IRC usando i criteri RECIST 1.1. Un obiettivo (*endpoint*) secondario chiave era il tasso di risposta obiettiva (ORR).

Le caratteristiche basali dei 710 pazienti erano: età mediana 63 anni (il 45% aveva un'età pari o superiore a 65 anni), l'85% erano uomini, l'86% erano bianchi, il PS ECOG era di 0 o 1, rispettivamente, nel 27% e nel 73% e il 12% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali. Le caratteristiche della malattia erano: localmente avanzata (16%), metastatica (84%), squamosa (44%) e non squamosa (56%).

Nei pazienti randomizzati a cemiplimab, lo studio ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi di OS e PFS, rispetto alla chemioterapia.

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 5, Figura 1 e Figura 2.

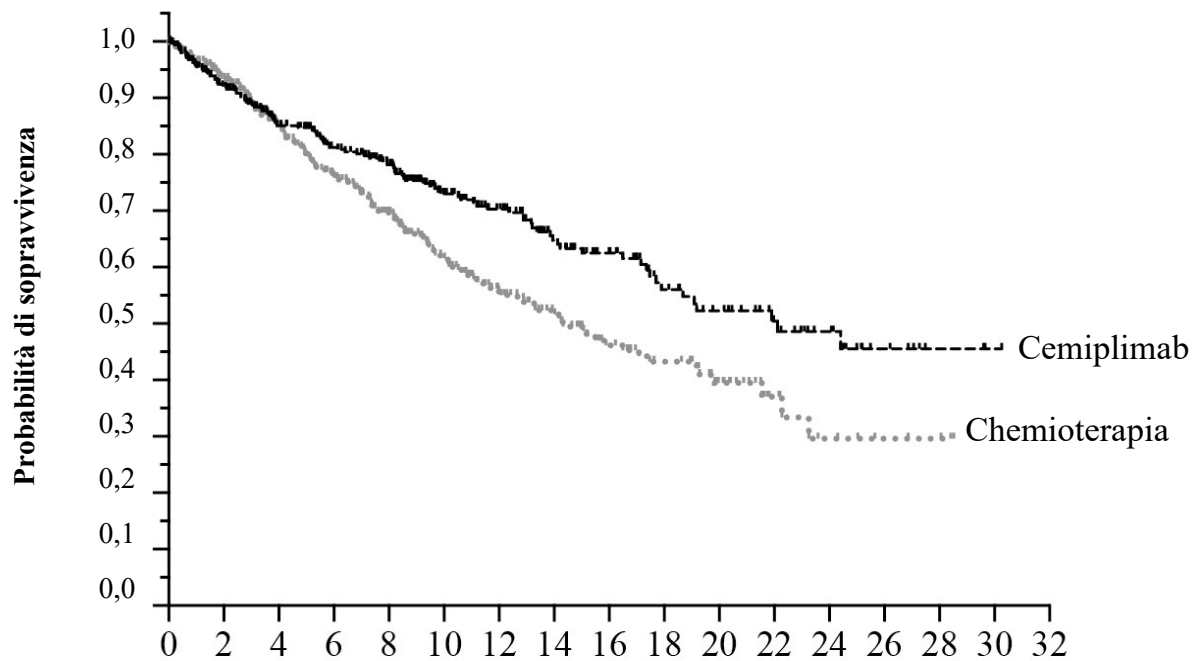
Tabella 5: Risultati di efficacia dello Studio 1 624 sul carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

Obiettivo (<i>endpoint</i>) della valutazione di efficacia ^a	Cemiplimab 350 mg ogni 3 settimane N=356	Chemioterapia N=354
Sopravvivenza globale (OS)		
Decessi n. (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana in mesi (IC 95%) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
Valore p ^d	0,0022	
Tasso di OS a 12 mesi (IC 95%) ^b	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Eventi n. (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana in mesi (IC 95%) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
Tasso di PFS a 12 mesi (IC 95%) ^b	38% (32,44)	7% (4,11)
Tasso di risposta obiettiva (%)^e		
ORR (IC 95%)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Tasso di risposta completa (CR)	3,1	0,8
Tasso di risposta parziale (PR)	33,4	19,8
Durata della risposta	N=130 pazienti con risposta obiettiva	N=73 pazienti con risposta obiettiva
Mediana (mesi)	21,0	6,0
Intervallo (mesi)	(1,9 +; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Pazienti con DOR osservata \geq 6 mesi, %	69%	41%

IC: Intervallo di confidenza; NE: Non valutabile; +: Risposta in corso

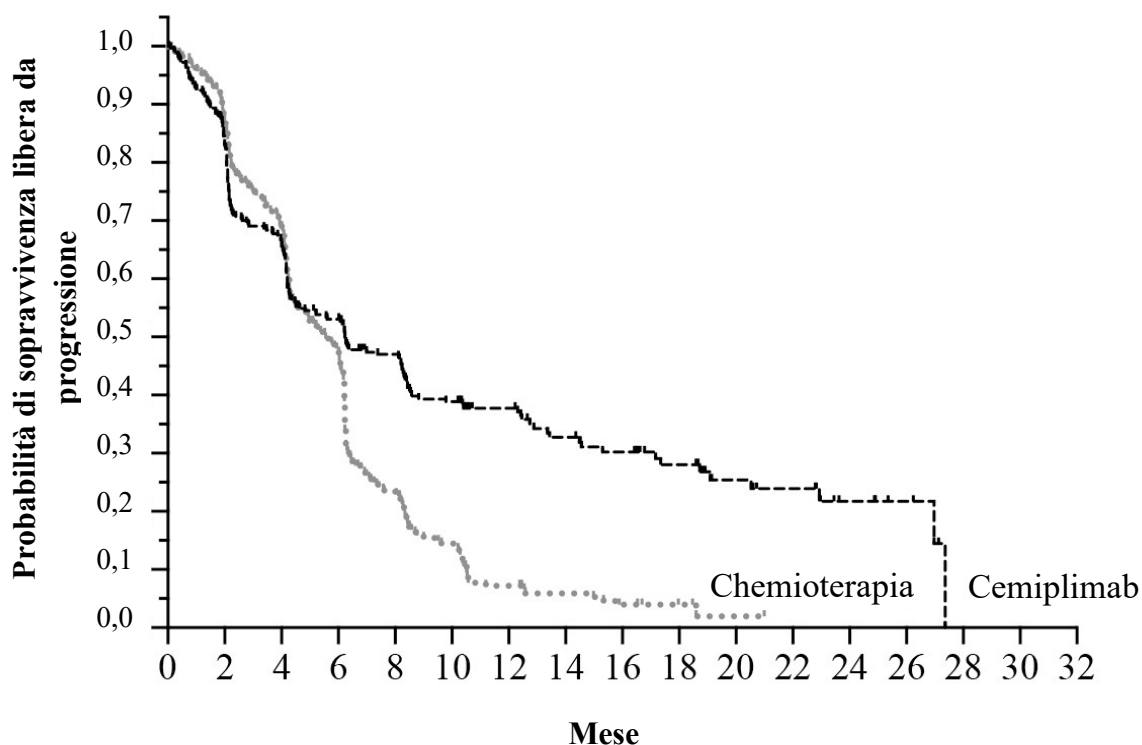
- a. Durata mediana dell'osservazione (*follow-up*): cemiplimab: 13,1 mesi; chemioterapia: 13,1 mesi
- b. Sulla base della stima di Kaplan-Meier
- c. Sulla base del modello stratificato dei rischi proporzionali
- d. Sulla base di un valore di p a due code
- e. Sulla base dell'intervallo di confidenza esatto di Clopper-Pearson

Figura 1: OS nello Studio 1 624 nel NSCLC



	Numero di soggetti a rischio																
	Mese																
	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
Chemioterapia	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

Figura 2: PFS nello Studio 1 624 nel NSCLC



	Numero di soggetti a rischio																
Cemiplimab	356	278	202	149	115	77	61	42	34	26	17	13	7	4	0	0	0
Chemioterapia	354	280	204	135	58	30	13	9	6	3	1	0	0	0	0	0	0

Trattamento di prima linea del NSCLC con cemiplimab in combinazione con chemioterapia a base di platino

L'efficacia e la sicurezza di cemiplimab in combinazione con chemioterapia a base di platino sono state valutate nello studio 16113, uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e con controllo attivo, condotto su 466 pazienti con NSCLC localmente avanzato non candidati a chemioradioterapia definitiva o con NSCLC metastatico, indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1 del tumore e che non avevano ricevuto in precedenza un trattamento sistemico per NSCLC metastatico. Il test per le aberrazioni tumorali genomiche diverse da EGFR, ALK o ROS1 non era obbligatorio per l'arruolamento nello Studio 16113.

I pazienti con aberrazioni genomiche tumorali EGFR, ALK o ROS1; una condizione clinica che richiedeva l'immunosoppressione sistemica; un'infezione attiva da epatite B (HBV) o epatite C (HCV), una malattia da immunodeficienza umana (HIV) non controllata o una malattia autoimmune in corso o recente che richiedeva una terapia sistemica non erano eleggibili. I pazienti con anamnesi di metastasi cerebrali erano eleggibili se adeguatamente trattati e se tornati alla condizione neurologica basale per almeno 2 settimane prima della randomizzazione. Non era richiesta la conferma radiologica della stabilità o della risposta.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'istologia (non squamosa contro squamosa) e all'espressione di PD-L1 (<1% contro 1% e 49% contro $\geq 50\%$) secondo il test VENTANA PD-L1 (SP263). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere cemiplimab 350 mg per via endovenosa (IV) ogni 3 settimane per 108 settimane più chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli o placebo per via endovenosa (IV) ogni 3 settimane per 108 settimane più chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli.

Il trattamento con cemiplimab o placebo è stato somministrato fino a progressione di malattia definita secondo RECIST 1.1, tossicità inaccettabile o fino a 108 settimane. Il trattamento con chemioterapia è

stato somministrato per 4 cicli, seguiti dal mantenimento di pemetrexed secondo le indicazioni cliniche o fino a progressione di malattia definita secondo RECIST 1.1 o tossicità inaccettabile. La chemioterapia nello studio 16113 consisteva in carboplatino o cisplatino in combinazione con paclitaxel o pemetrexed con mantenimento obbligatorio per i regimi con pemetrexed. La valutazione dello stato tumorale è stata effettuata ogni 9 settimane a partire dalla settimana 9 durante il primo anno e ogni 12 settimane a partire dalla settimana 55 durante il secondo anno. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS). Gli endpoint secondari chiave, valutati da IRC in cieco secondo RECIST 1.1, erano la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR).

Tra i 466 pazienti, 327 (70%) avevano tumori che esprimevano PD-L1 (in $\geq 1\%$ delle cellule tumorali). Di questi, 217 pazienti erano nel gruppo cemiplimab e chemioterapia e 110 pazienti erano nel gruppo placebo e chemioterapia. Le caratteristiche al basale dei 327 pazienti con tumori che esprimevano PD-L1 in $\geq 1\%$ delle cellule tumorali erano: età mediana 62 anni (il 38% aveva 65 anni o più), 83% maschi, 87% bianchi, punteggio di performance ECOG 0 e 1 rispettivamente nel 16% e 83% e il 6% con anamnesi di metastasi cerebrali; il 51% dei pazienti erano fumatori attivi, il 34% erano ex fumatori e il 15% non aveva mai fumato (meno di 100 sigarette nella vita). Le caratteristiche della malattia erano localmente avanzata (14%), metastatica (86%), istologia squamosa (45%) e istologia non squamosa (55%).

All'analisi primaria nella popolazione complessiva con un tempo di follow-up mediano di 16,4 mesi, lo studio ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti randomizzati a cemiplimab in combinazione con chemioterapia rispetto al placebo in combinazione con chemioterapia.

I risultati di efficacia nei pazienti i cui tumori esprimevano PD-L1 $\geq 1\%$ sono presentati nella Tabella 6, e nella Figura 3 e Figura 4.

Tabella 6: Risultati di efficacia per lo Studio 16113 nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$)^a

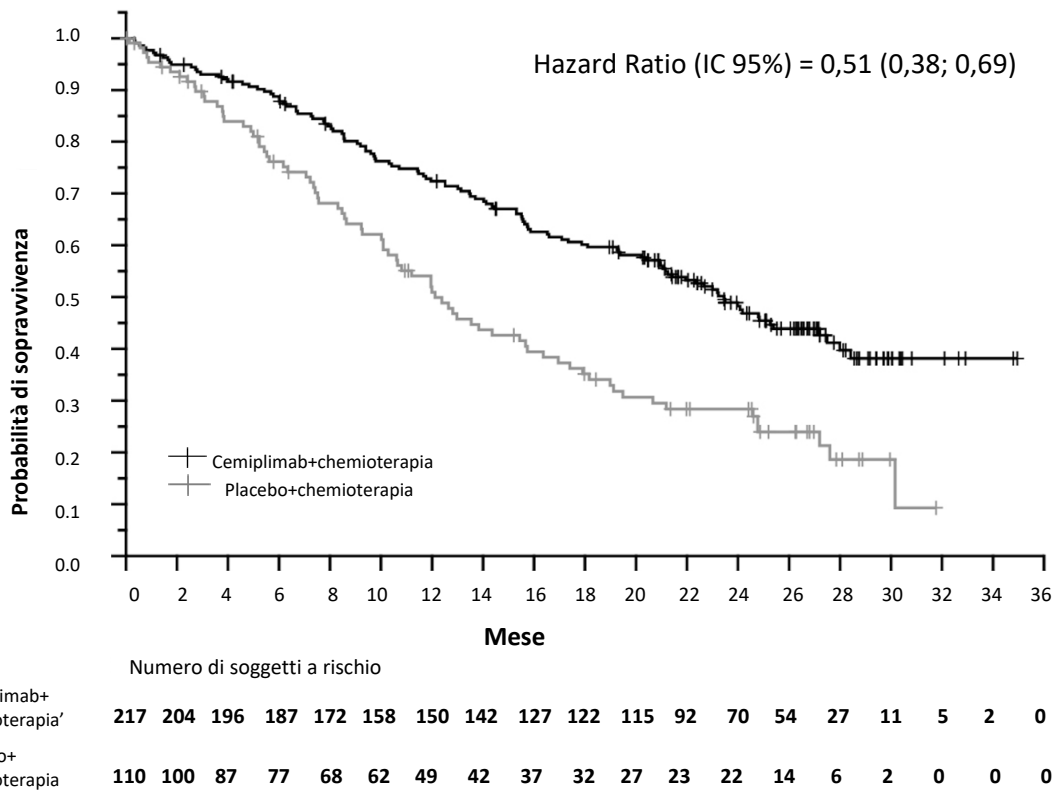
Obiettivi^a	Cemiplimab e chemioterapia N=217	Placebo e chemioterapia N=110
Sopravvivenza globale (OS)		
Decessi n. (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediana in mesi (IC 95%) ^b	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Eventi n. (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediana in mesi (IC 95%) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) (%)		
ORR (IC 95%) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Tasso di risposta completa (CR)	2,8	0
Tasso di risposta parziale (PR)	45,2	22,7
Durata della risposta (DOR)		
Mediana in mesi ^b (intervallo)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

IC: intervallo di confidenza; NE: non valutabile; +: risposta in corso (Data limite – 14 giugno 2021)

- Durata mediana dell'osservazione (follow-up): cemiplimab e chemioterapia: 15,9 mesi, placebo e chemioterapia: 16,1 mesi.
- Sulla base della stima di Kaplan-Meier
- Sulla base del modello stratificato dei rischi proporzionali
- Sulla base dell'intervallo di confidenza esatto di Clopper-Pearson

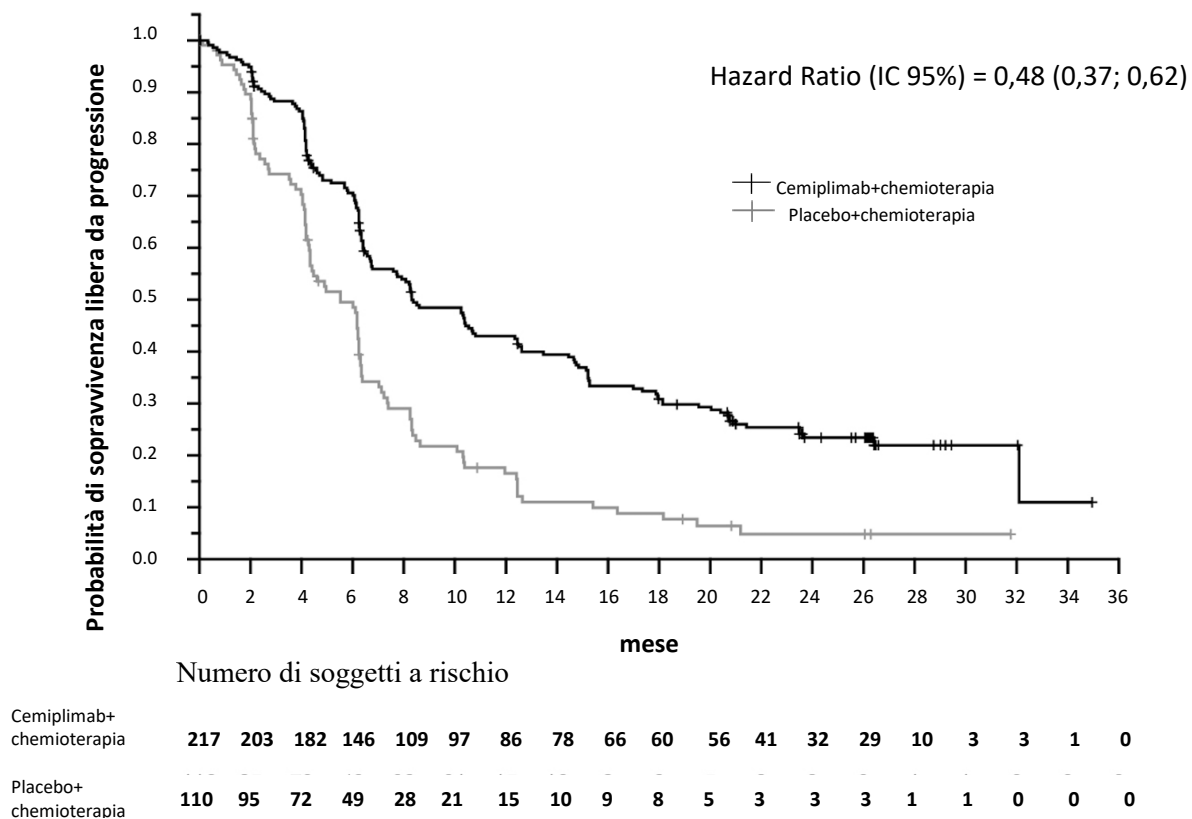
Al momento dell'analisi finale pre-specificata, i pazienti i cui tumori esprimevano PD-L1 $\geq 1\%$ randomizzati a cemiplimab in associazione a chemioterapia, a una durata mediana del follow-up di 27,9 mesi, continuavano a mostrare un beneficio clinicamente significativo nella sopravvivenza e nella sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chemioterapia.

Figura 3: OS nello Studio 16113 nel NSCLC (pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$) – (Analisi finale)^a



^aIn base all'analisi OS finale (Data limite di raccolta dei dati 14 giugno 2022)

Figura 4: PFS nello Studio 16113 nel NSCLC (pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$) – (analisi finale)^a



Carcinoma della cervice uterina

L'efficacia e la sicurezza di cemiplimab in pazienti con carcinoma della cervice uterina recidivante o metastatico con progressione della malattia durante o dopo trattamento con chemioterapia a base di platino, con o senza bevacizumab, sono state valutate nello Studio 1676, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto. Le pazienti sono state arruolate indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. Dallo studio sono state escluse le pazienti con malattia autoimmune che ha richiesto terapia sistemica con agenti immunosoppressori entro i 5 anni precedenti e pregresso trattamento con anti-PD-1/PD-L1.

I fattori di stratificazione per l'analisi di efficacia erano la regione geografica di appartenenza (Nord America, Asia, resto del mondo) e l'istologia [istologia squamosa (SCC), istologia adenocarcinoma/adenosquamosa (AC)]. La randomizzazione è stata stratificata anche in base al ricevimento o meno di un precedente trattamento con bevacizumab ed al performance status secondo l'ECOG. Le pazienti sono state randomizzate (1:1) a ricevere cemiplimab 350 mg per via endovenosa ogni 3 settimane o chemioterapia endovenosa a scelta dello sperimentatore (pemetrexed, topotecano, irinotecano, gemcitabina o vinorelbina), per un massimo di 96 settimane.

Il trattamento è continuato fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o completamento del trattamento previsto. Le valutazioni del tumore sono state eseguite ogni 6 settimane per le prime 24 settimane e successivamente ogni 12 settimane. L'endpoint di efficacia primario era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione SCC e, successivamente, nella popolazione totale. Gli endpoint secondari includevano sopravvivenza libera da progressione (PFS), tasso di risposta obiettiva (ORR) secondo i criteri RECIST 1.1 e durata della risposta (DOR) in base alla valutazione dello sperimentatore.

L'età mediana era di 51 anni (da 22 a 87 anni); il 63% delle pazienti era bianca, il 29% asiatica, il 3,5% di colore; il 49% aveva ricevuto trattamento precedente con bevacizumab, il 47% aveva un PS ECOG 0 e il 53% un PS ECOG 1; il 78% presentava istologia SCC e il 22% AC, il 94% presentava malattia metastatica; il 57% aveva ricevuto 1 precedente linea terapeutica nel contesto recidivante o metastatico e il 43% aveva ricevuto >1 precedente linea terapeutica nel contesto recidivante o metastatico. La durata mediana del follow-up per l'analisi primaria nella popolazione totale era di 18,2 mesi.

Cemiplimab ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS rispetto alla chemioterapia sia nella popolazione SCC sia nella popolazione totale.

I risultati di efficacia sono presentati in Tabella 7, Figura 5 e Figura 6.

Tabella 7: Risultati di efficacia per lo Studio 1676 nel carcinoma della cervice uterina

	Istologia squamosa (SCC) (N=477)		Popolazione totale (N=608)	
	cemiplimab 350 mg ogni 3 settimane (n=239)	chemioterapia (n=238)	cemiplimab 350 mg ogni 3 settimane (n=304)	chemioterapia (n=304)
Sopravvivenza globale (OS)^a				
Decessi, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)

Mediana in mesi (IC 95%) ^b	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
Valore p ^d	0,00306		0,00011	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^a				
Eventi, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediana in mesi (IC 95%) ^b	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
Valore p ^d	0,00026		0,00048	
Tasso di risposta obiettiva (%)^a				
ORR (IC 95%) ^c	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Durata della risposta (DOR)^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Mediana (mesi) ^b (IC 95%)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Follow-up mediano: 18,2 mesi (*cut-off* dei dati 4 gennaio 2021).

b. Sulla base di stime di Kaplan-Meier.

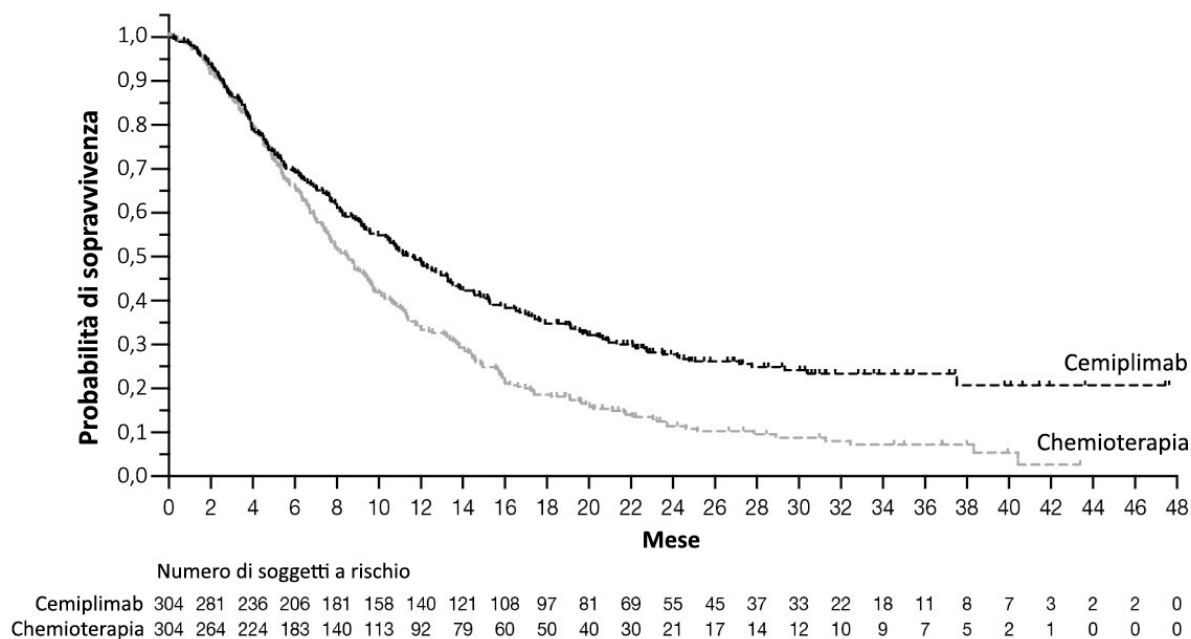
c. Sulla base del modello stratificato dei rischi proporzionali, stratificato in base a istologia e regione geografica.

d. Valore p unilaterale basato sul modello stratificato dei rischi proporzionali (cemiplimab rispetto a chemioterapia).

e. Sulla base dell'intervallo di confidenza esatto di Clopper-Pearson.

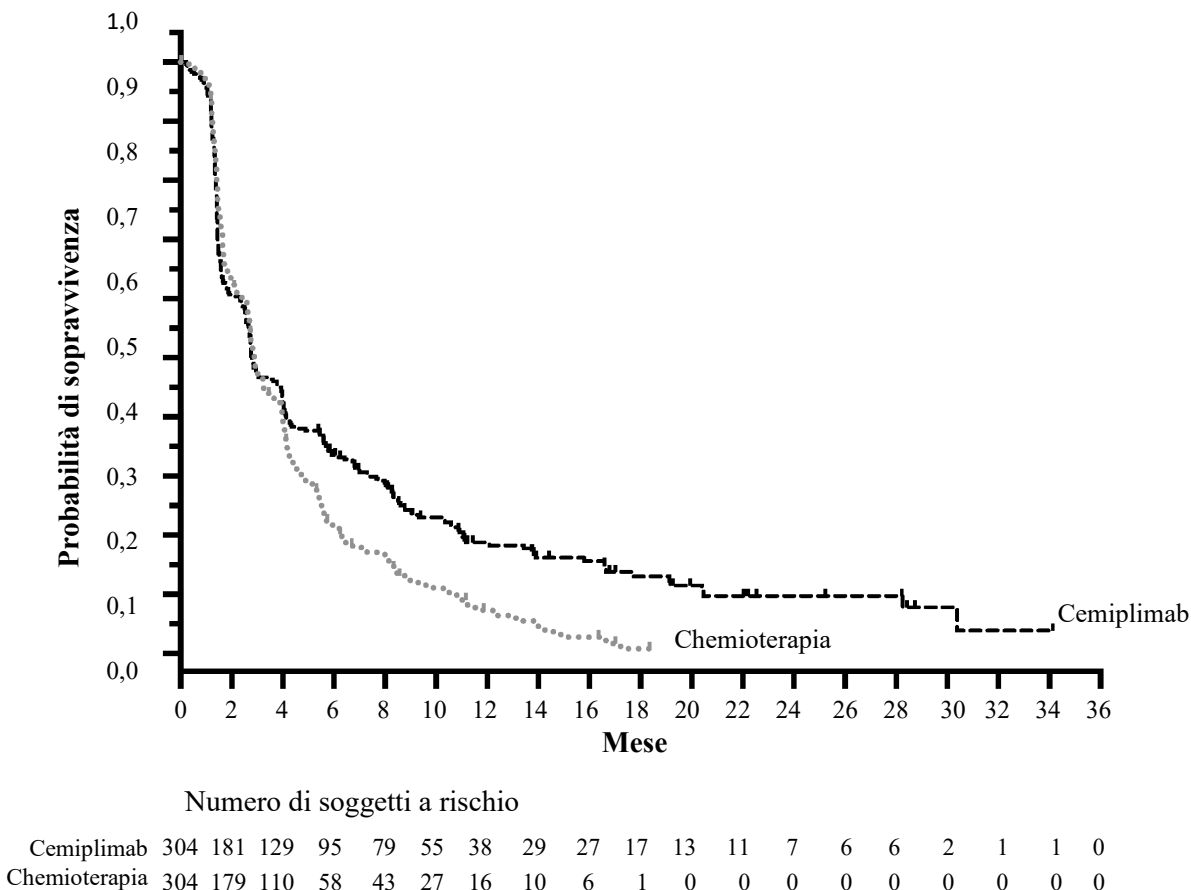
In un'analisi aggiornata della OS (*cut-off* dei dati 4 gennaio 2022), con un follow-up mediano di 30,2 mesi, cemiplimab ha mostrato un prolungato beneficio in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia (HR=0,66, IC 95% [0,55, 0,79]) (vedere Figura 5).

Figura 5: OS nello Studio 1676 nel carcinoma della cervice uterina– Popolazione totale (analisi aggiornata)^a



a. sulla base dei risultati di un'analisi OS aggiornata che è stata condotta un anno dopo l'analisi primaria.

Figura 6: PFS nello Studio 1676 nel carcinoma della cervice uterina – Popolazione totale (analisi primaria)



Analisi di sottogruppo:

In un'analisi di sottogruppo della sopravvivenza globale per istologia basata sull'analisi di OS esplorativa aggiornata, l'HR per il gruppo SCC era 0,69 (IC 95%: 0,56, 0,85) e l'HR per il gruppo AC era 0,55 (IC 95%: 0,36, 0,81).

È stata condotta un'analisi di sottogruppo esplorativa per valutare la sopravvivenza in base allo stato di espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali (TC) valutato con un test utilizzato nella sperimentazione clinica (*clinical trial assay*) (test VENTANA PD-L1 SP263). Su 608 pazienti arruolate, il 42% aveva campioni che sono stati analizzati per l'espressione di PD-L1. Il 64% di questi campioni presentava PD-L1 $\geq 1\%$ e il 36% PD-L1 $< 1\%$. All'analisi esplorativa aggiornata della OS, con una durata mediana del follow-up di 30,2 mesi, l'HR per il gruppo PD-L1 $\geq 1\%$ era 0,70 (IC 95%: 0,48, 1,01) e l'HR per il gruppo PD-L1 $< 1\%$ era 0,85 (IC 95%: 0,53, 1,36).

Popolazione anziana

Monoterapia

Negli studi clinici, dei 1 281 pazienti trattati con cemiplimab in monoterapia, il 52,2% (669/1 281) aveva meno di 65 anni, il 25,9% (332/1 281) aveva da 65 a meno di 75 anni e il 21,9% (280/1 281) aveva ≥ 75 anni.

Tra i pazienti anziani e quelli più giovani, complessivamente, non sono state osservate differenze in termini di efficacia. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, vi era una tendenza verso una maggiore frequenza di eventi avversi gravi e interruzioni dovute a eventi avversi, rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni trattati con cemiplimab in monoterapia.

Terapia di combinazione

Dei 312 pazienti trattati con cemiplimab in associazione a chemioterapia, il 59% (184/312) aveva meno di 65 anni, il 35,3% (110/312) aveva tra 65 e meno di 75 anni e il 5,8% (18/312) aveva 75 anni o più.

Non sono state osservate, in generale, differenze in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti anziani e quelli più giovani trattati con cemiplimab in associazione a chemioterapia a base di platino.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con cemiplimab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di tutte le condizioni incluse nella categoria dei tumori maligni, eccetto quelli a carico del tessuto ematopoietico e linfoide (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati sulla concentrazione ottenuti da 1 063 pazienti con vari tumori solidi trattati con cemiplimab per via endovenosa, sono stati combinati in un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione.

Con 350 mg Q3W, allo stato stazionario, le concentrazioni medie di cemiplimab erano comprese tra una C_{trough} di 59 mg/L e una concentrazione alla fine dell'infusione (C_{max}) di 171 mg/L. L'esposizione allo stato stazionario viene raggiunta dopo circa 4 mesi di trattamento.

L'esposizione a cemiplimab allo stato stazionario nei pazienti con tumori solidi è simile a 350 mg Q3W e a 3 mg/kg Q2W.

Assorbimento

Cemiplimab viene somministrato per via endovenosa e, pertanto, è completamente biodisponibile.

Distribuzione

Cemiplimab si distribuisce prevalentemente nel sistema vascolare, con un volume di distribuzione, allo stato stazionario (*Volume of Distribution at Steady-State*, V_{ss}) di 5,9 litri. Il T_{max} mediano si raggiunge alla fine di un'infusione di 30 minuti.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo in quanto cemiplimab è una proteina. Si prevede una degradazione di cemiplimab in piccoli peptidi e singoli amminoacidi.

Eliminazione

La clearance di cemiplimab è lineare a dosi comprese tra 1 e 10 mg/kg ogni due settimane. La clearance di cemiplimab dopo la prima dose è pari a circa 0,25 L/giorno. La clearance totale sembra diminuire nel tempo di circa l'11%, risultando in una clearance allo stato stazionario (*Steady State Clearance*, CL_{ss}) di 0,22 L/giorno; la riduzione nella CL non è considerata clinicamente rilevante. L'emivita allo stato stazionario all'interno dell'intervallo di dosaggio è di 22 giorni.

Linearità/Non linearità

Ai regimi di dosaggio compresi tra 1 e 10 mg/kg ogni due settimane, la farmacocinetica di cemiplimab è risultata essere lineare e proporzionale alla dose, suggerendo una saturazione della via sistemica (*pathway*) mediata dal target.

Popolazioni speciali

Un'analisi PK di popolazione suggerisce che i seguenti fattori non hanno alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione di cemiplimab: età, sesso, peso corporeo, etnia, tipo di tumore, livello di albumina, compromissione renale e compromissione epatica da lieve a moderata.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sull'esposizione di cemiplimab è stato valutato mediante un'analisi PK di popolazione in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [*Creatinine Clearance*, CL_{Cr}] da 60 a 89 mL/min; n = 396), moderata (CL_{Cr} da 30 a 59 mL/min; n = 166) o grave (CL_{Cr} da 15 a 29 mL/min; n = 7). Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nell'esposizione a cemiplimab tra i pazienti con insufficienza renale e i pazienti con funzionalità renale nella norma. Cemiplimab non è stato studiato in pazienti con CL_{Cr} <21 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sull'esposizione di cemiplimab è stato valutato mediante un'analisi PK di popolazione nei pazienti con compromissione epatica lieve (n = 22) (bilirubina totale [BT] superiore a 1,0–1,5 volte il limite superiore della norma [ULN] e qualsiasi valore di aspartato aminotransferasi [AST]) e nei pazienti con moderata compromissione epatica (n=3) (bilirubina totale da >1,5 volte l'ULN a 3,0 volte l'ULN) e qualsiasi valore di AST; non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nell'esposizione a cemiplimab rispetto ai pazienti con funzionalità epatica nella norma. Cemiplimab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave. Non vi sono dati sufficienti in pazienti con compromissione epatica grave per poter effettuare raccomandazioni sulla posologia (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale di carcinogenicità o genotossicità associato a cemiplimab. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con cemiplimab (vedere paragrafo 4.6). Come riportato in letteratura, il *pathway* del segnale PD-1/PD-L1 riveste un ruolo nel sostenere la gravidanza mantenendo una tolleranza immunologica e studi hanno evidenziato come il blocco del recettore PD-1 determini l'interruzione precoce della gravidanza. L'aumento di aborti spontanei e/o del riassorbimento negli animali con espressione ridotta di PD-L1 (*knock-out* o anticorpi monoclonali anti-PD-1/PD-L1) è stato evidenziato sia nei topi che nelle scimmie. Queste specie animali presentano un'interfaccia materno-fetale simile a quella degli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
L-prolina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni.

Dopo l'apertura

Una volta aperto, il medicinale deve essere diluito e infuso immediatamente (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione).

Dopo la preparazione dell'infusione

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se la soluzione diluita non viene somministrata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata come segue:

- a temperatura ambiente fino a 25°C per non più di 8 ore dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine della stessa.
Oppure
- in frigorifero a una temperatura di 2–8°C per non più di 10 giorni dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine della stessa. Lasciare che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima di somministrarla.

Non congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto

Conservare in frigorifero (2–8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura o la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LIBTAYO è fornito in un flaconcino di vetro trasparente di Tipo 1 da 10 mL, con tappo grigio in clorobutile rivestito di FluroTec e cappuccio con sigillo a strappo.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e somministrazione

- Eseguire un'ispezione visiva per individuare materiale particolato e cambiamento del colore prima della somministrazione. LIBTAYO è una soluzione da incolore a giallo pallido, da trasparente a leggermente opalescente, che può contenere tracce di particelle da traslucide a bianche.
- Gettare il flaconcino se la soluzione appare torbida, ha cambiato colore o contiene materiale particolato estraneo differente da poche particelle traslucide/bianche.
- Non agitare il flaconcino.
- Prelevare 7 mL (350 mg) dal flaconcino di LIBTAYO e trasferirli in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. Non agitare la soluzione. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 mg/mL e 20 mg/mL.
- LIBTAYO va somministrato attraverso infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa dotata di filtro in linea o di un filtro aggiuntivo, sterili, apirogeni, a bassa affinità proteica (con pori di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 micron).
- Evitare la somministrazione concomitante di altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

LIBTAYO è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1376/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 giugno 2019
Data dell'ultimo rinnovo: 01 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Stati Uniti

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della disponibilità di LIBTAYO in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusa la modalità di comunicazione, la modalità di distribuzione e qualsiasi aspetto ulteriore.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro dove LIBTAYO è commercializzato, tutti i medici che possono prescrivere LIBTAYO e tutti i pazienti che vengono trattati con LIBTAYO o coloro che se ne prendono cura abbiano accesso o abbiano ricevuto il seguente pacchetto educativo:

- **Guida per il paziente**
- **Scheda di Allerta per il paziente**

- **La guida per il paziente** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Una descrizione dei segni e sintomi principali delle reazioni avverse immuno-mediate (polmonite, colite, epatite, endocrinopatie, reazioni avverse cutanee immuno-mediate, nefrite e altre reazioni avverse immuno-mediate) e delle reazioni correlate a infusione, e l'importanza di segnalare immediatamente ai loro medici curanti questi sintomi se si dovessero manifestare.
 - L'importanza di non cercare di auto-trattare i sintomi senza aver prima consultato un medico.
 - L'importanza di portare sempre con sé la Scheda di Allerta per il paziente per esibirla durante tutte le visite mediche (ad esempio al pronto soccorso) a tutti gli operatori sanitari diversi dal medico prescrittore.
 - Un promemoria riguardo al fatto che tutte le reazioni avverse sospette o conosciute possono anche essere segnalate alle Autorità sanitarie locali.
- **La scheda di Allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, comprese le condizioni di emergenza, che indichi che il paziente è trattato con LIBTAYO.
 - Una descrizione dei segni e sintomi principali delle reazioni avverse immuno-mediate (polmonite, colite, epatite, endocrinopatie, reazioni avverse cutanee immuno-mediate, nefrite e altre reazioni avverse immuno-mediate) e delle reazioni correlate a infusione, e l'importanza di segnalarli immediatamente ai loro medici curanti qualora si verificano.
 - Recapiti per il contatto del loro medico prescrittore di LIBTAYO.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIBTAYO 350 mg concentrato per soluzione per infusione
cemiplimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL contiene 50 mg di cemiplimab.
Ogni flaconcino contiene 350 mg di cemiplimab in 7 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-prolina, polisorbato 80, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
350 mg/7 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1376/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LIBTAYO 350 mg concentrato sterile
cemiplimab
Per uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

350 mg/7 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

LIBTAYO 350 mg concentrato per soluzione per infusione cemiplimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che porti con sé la Scheda di allerta per il paziente durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è LIBTAYO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere LIBTAYO
3. Come prendere LIBTAYO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LIBTAYO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è LIBTAYO e a cosa serve

LIBTAYO è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo cemiplimab, che è un anticorpo monoclonale.

LIBTAYO è usato negli adulti per trattare:

- un tipo di cancro della pelle chiamato carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC) avanzato
- un tipo di cancro della pelle chiamato carcinoma basocellulare (BCC) avanzato, per il quale ha ricevuto un trattamento con un inibitore della via di segnalazione di Hedgehog (Hedgehog pathway) e questo trattamento non ha funzionato bene o non è stato ben tollerato
- un tipo di cancro del polmone chiamato cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato
- un tipo di cancro chiamato cancro della cervice che è peggiorato durante o dopo la chemioterapia.

LIBTAYO può essere somministrato in combinazione con chemioterapia per il trattamento del NSCLC. È importante che legga anche i fogli illustrativi della specifica chemioterapia che sta ricevendo. Se ha domande su questi farmaci, si rivolga al suo medico.

LIBTAYO agisce aiutando il sistema immunitario a combattere il tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere LIBTAYO

Non prenda LIBTAYO se:

- è allergico a cemiplimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se pensa di poter essere allergico o ha dei dubbi, si rivolga al medico prima di prendere LIBTAYO.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere LIBTAYO se:

- soffre di una malattia autoimmune (una condizione in cui il corpo attacca le sue stesse cellule)
- ha subito un trapianto d'organo, ha ricevuto o è in lista per ricevere un trapianto di midollo osseo usando il midollo osseo di un'altra persona (trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche)
- soffre di problemi polmonari o respiratori
- ha problemi al fegato
- ha problemi ai reni
- soffre di diabete
- soffre di qualsiasi altra condizione medica.

Se una qualsiasi delle condizioni descritte è valida per Lei (o ha dei dubbi), si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere LIBTAYO.

Effetti indesiderati ai quali prestare attenzione

LIBTAYO può causare alcuni effetti indesiderati gravi che deve comunicare al medico immediatamente. Questi problemi possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o anche dopo la fine del trattamento. Potrebbe manifestare più effetti indesiderati contemporaneamente.

Questi effetti indesiderati gravi comprendono:

- Problemi alla pelle
- Problemi polmonari (polmonite)
- Problemi intestinali (colite)
- Problemi al fegato (epatite)
- Problemi alle ghiandole ormonali, soprattutto tiroide, ipofisi, ghiandole surrenali e pancreas
- Diabete di tipo 1, compresa la chetoacidosi diabetica (acido nel sangue prodotto dal diabete)
- Problemi renali (nefrite e insufficienza della funzione renale)
- Problemi a carico del sistema nervoso centrale (come la meningite)
- Reazioni correlate a infusione
- Problemi muscolari (infiammazione dei muscoli chiamata miosite)
- Infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite)
- Una malattia in cui il sistema immunitario produce troppe cellule altrimenti normali che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che possono causare vari sintomi (linfocitosi emofagocitica) (veda "Possibili effetti indesiderati" per l'elenco di segni e sintomi)
- Problemi in altre parti del corpo (veda "Possibili effetti indesiderati").

Presti attenzione a questi effetti indesiderati mentre riceve LIBTAYO. Consulti il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati". Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti, si rivolga immediatamente al medico.

Il medico potrebbe somministrarle altri medicinali per arrestare le reazioni più gravi e alleviare i sintomi. Il medico potrebbe anche ritardare la dose successiva di LIBTAYO o interrompere il trattamento.

Bambini e adolescenti

LIBTAYO non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e LIBTAYO

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta assumendo o ha assunto uno dei seguenti medicinali:

- un medicinale antitumorale chiamato idelalisib
- medicinali che indeboliscono il sistema immunitario; alcuni esempi includono corticosteroidi, come il prednisone. Questi medicinali possono interferire con l'effetto di LIBTAYO. Tuttavia, una volta iniziato il trattamento con LIBTAYO, il medico potrebbe somministrarle dei corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che potrebbe manifestare con LIBTAYO.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

- LIBTAYO può arrecare danni al nascituro.
- Informi immediatamente il medico se dovesse iniziare una gravidanza mentre prende LIBTAYO.
- Se è in età fertile, deve adottare un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza:
 - mentre riceve il trattamento con LIBTAYO e
 - per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.
- Si rivolga al medico per sapere quali metodi contraccettivi deve usare durante questo periodo di tempo.

Allattamento

- Se sta allattando con latte materno o intende farlo, chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.
- Eviti di allattare con latte materno mentre riceve il trattamento con LIBTAYO e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.
- Non è noto se LIBTAYO passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

LIBTAYO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte stanchezza, non guidi né utilizzi macchinari fino a quando non starà meglio.

3. Come prendere LIBTAYO

- LIBTAYO verrà somministrato in un ospedale o una clinica, sotto supervisione di un medico esperto nel trattamento dei tumori.
- LIBTAYO viene somministrato per infusione in vena (infusione endovenosa).
- L'infusione durerà circa 30 minuti.
- LIBTAYO solitamente viene somministrato ogni 3 settimane.

Quanto ne riceverà

La dose raccomandata di LIBTAYO è 350 mg.

Il medico deciderà il dosaggio di LIBTAYO e a quanti trattamenti dovrà sottoporsi.

Il medico La sottoporrà a un esame del sangue per rilevare l'insorgenza di determinati effetti indesiderati durante il trattamento.

Se non si presenta dal medico per la somministrazione

Chiami il medico appena possibile per fissare un altro appuntamento. È molto importante che non dimentichi alcuna dose di questo medicinale.

Se interrompe il trattamento con LIBTAYO

Non smetta di prendere LIBTAYO senza averne prima discusso con il medico. Questo perché l'eventuale interruzione del trattamento potrebbe arrestare l'effetto del medicinale.

Scheda di Allerta per il paziente

Le informazioni contenute in questo Foglio illustrativo sono riportate nella Scheda di Allerta per il paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che porti con sé questa Scheda di Allerta per il paziente e la mostri al/la suo/a compagno/a o alle persone che si prendono cura di lei.

Qualora avesse domande sul trattamento, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico le parlerà di questi effetti e le spiegherà i rischi e i benefici del trattamento che riceve.

LIBTAYO agisce sul suo sistema immunitario e può causare infiammazione in varie parti del corpo (consulti le condizioni elencate in “Effetti indesiderati a cui prestare attenzione” nel paragrafo 2). L'infiammazione può causare danni seri al suo organismo e richiedere un trattamento adeguato o rendere necessaria l'interruzione del trattamento con LIBTAYO. Alcune condizioni infiammatorie possono anche portare alla morte.

Richieda cure mediche urgenti se presenta uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi o se questi peggiorano:

- **Problemi alla pelle** come eruzione cutanea o sensazione di prurito, vescicole sulla pelle o ulcere nella bocca o su altre membrane mucose.
- **Problemi polmonari (polmonite)** come tosse di nuova insorgenza o peggioramento della tosse esistente, mancanza di respiro o dolore toracico.
- **Problemi intestinali (colite)** come diarrea frequente spesso con sangue o muco, movimenti intestinali più numerosi del solito, feci di colore nero o catrame e forte dolore o indolenzimento allo stomaco (addome).
- **Problemi al fegato (epatite)** come ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, forte nausea o vomito, dolore al lato destro dello stomaco (addome), sensazione di sonnolenza, urine scure (colore del tè), sanguinamento o maggiore facilità alla formazione di lividi rispetto al normale, e minore sensazione di fame del solito.
- **Problemi con le ghiandole ormonali** come mal di testa persistente o mal di testa insoliti, battiti cardiaci aumentati, sudorazione aumentata, sensazione di maggiore freddo o maggiore caldo rispetto al solito, molta stanchezza, capogiro o mancamento, aumento di peso o calo di peso, maggiore sensazione di fame o sete del solito, perdita di capelli, stipsi, voce più profonda, pressione arteriosa molto bassa, minzione più frequente del solito, nausea o vomito, mal di stomaco (addome), cambiamenti di umore o del comportamento (come diminuzione del desiderio sessuale, irritabilità o dimenticare le cose).
- **Sintomi del diabete di tipo 1 o chetoacidosi diabetica** includono maggiore sensazione di fame o sete del solito, necessità di urinare più spesso, perdita di peso, sensazione di stanchezza o sensazione di malessere, dolore di stomaco, respiro veloce e profondo, confusione, insolita sonnolenza, un odore dolce nell'alito, un sapore dolce o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore.
- **Problemi renali (nefrite e insufficienza renale)** come minzione meno frequente del solito, sangue nelle urine, caviglie gonfie e minore sensazione di fame del solito.

- **Reazioni correlate a infusione (talvolta possono essere gravi o potenzialmente letali)** come brividi, tremori o febbre, sensazione di prurito o eruzione cutanea, rossore o gonfiore al viso, respiro corto o sibili, sensazione di capogiro o di svenimento e dolore alla schiena o al collo, nausea, vomito o dolore addominale.
- **Problemi che interessano altre parti del corpo** come:
 - **Problemi al sistema nervoso**, come cefalea (mal di testa) o collo rigido, febbre, sensazione di stanchezza o debolezza, brividi, vomito, confusione, problemi di memoria o sentirsi assonnato, attacchi epilettici (crisi convulsive), vedere o sentire cose che in realtà non esistono (allucinazioni), grave debolezza muscolare, formicolio, intorpidimento, debolezza o bruciore (dolore urente) alle braccia o alle gambe, paralisi agli arti
 - **Problemi muscolari e articolari** come dolore articolare o gonfiore, dolore muscolare, debolezza o rigidità
 - **Problemi agli occhi** come alterazioni della vista, dolore o arrossamento oculare, sensibilità alla luce
 - **Problemi cardiaci e circolatori** come alterazioni del battito cardiaco, battito cardiaco accelerato, sensazione di saltare un battito o di cuore che batte forte, dolore al petto, respiro corto
 - **Altro**: secchezza in molte parti del corpo dalla bocca a occhi, naso, gola e agli strati superficiali della pelle, lividi sulla pelle o sanguinamento, ingrossamento del fegato e/o della milza, ingrossamento dei linfonodi.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati in sperimentazioni cliniche di pazienti trattati con cemiplimab da solo:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- sensazione di stanchezza
- dolore muscolare o dolore osseo
- eruzione cutanea
- diarrea (feci liquide)
- riduzione del numero di globuli rossi
- nausea
- sensazione di scarso appetito
- prurito
- stipsi
- tosse
- dolore di stomaco (dolore addominale)
- infezione delle vie respiratorie superiori

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- vomito
- respiro affannoso
- febbre
- infezione delle vie urinarie
- mal di testa
- gonfiore (edema)
- problemi alla tiroide (ipertiroidismo e ipotiroidismo)
- pressione del sangue elevata
- enzimi epatici nel sangue aumentati
- chiazze di pelle spessa, squamosa o con croste (cheratosi attinica)
- tosse, infiammazione dei polmoni
- reazioni correlate a infusione
- infiammazione del fegato
- infiammazione dell'intestino (diarrea, defecazioni più frequenti del normale, feci nere o catramose, forte dolore o dolorabilità allo stomaco (addome))
- infiammazione della bocca

- prova di funzionalità renale anormale
- infiammazione dei nervi che causa formicolio, intorpidimento, debolezza o bruciore a braccia o gambe
- infiammazione dei reni

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- dolore articolare, gonfiore, poliartrite e versamento articolare
- lividi sulla pelle o sanguinamento
- infiammazione della tiroide
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può presentarsi con respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore toracico
- ridotta secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali
- debolezza muscolare
- infiammazione dell'ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello
- infiammazione del rivestimento esterno del cuore
- secchezza in varie parti del corpo, dalla bocca a occhi, naso, gola e strati superficiali della pelle
- infiammazione dei muscoli che può includere dolore o debolezza muscolare (miosite) e può essere associata a un'eruzione cutanea (dermatomiosite)
- infiammazione della mucosa dello stomaco
- dolore o rigidità muscolare (polimialgia reumatica).

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale, che può essere causata da un'infezione
- diabete di tipo 1 che può manifestarsi con maggiore sensazione di fame o sete rispetto al solito, necessità di urinare più spesso, perdita di peso e sensazione di stanchezza, o chetoacidosi diabetica
- dolore oculare, irritazione, prurito o arrossamento; disagevole sensibilità alla luce
- temporanea infiammazione dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi agli arti
- una condizione in cui i muscoli diventano facilmente deboli e stanchi, dolore muscolare.

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati (frequenza non nota):

- rigetto del trapianto di organo
- infiammazione della vescica. I segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, sangue nelle urine, dolore o pressione nel basso addome
- linfocitopenia emofagocitica. Una malattia in cui il sistema immunitario produce un numero eccessivo di cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità alla formazione di lividi, problemi ai reni e al cuore
- malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell'addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)
- mancanza o diminuzione di enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatic).

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati in sperimentazioni cliniche di pazienti trattati con cemiplimab in combinazione con chemioterapia:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- riduzione del numero dei globuli rossi
- perdita di capelli
- dolore muscolare o dolore osseo
- nausea
- stanchezza

- infiammazione dei nervi che provoca formicolio, intorpidimento, debolezza o dolore accompagnato a bruciore alle braccia o alle gambe
- elevato livello di zucchero nel sangue
- sensazione di scarso appetito
- aumento degli enzimi epatici nel sangue
- riduzione del numero di globuli bianchi (neutrofili)
- stipsi
- riduzione del numero delle piastrine
- respiro affannoso
- eruzione cutanea
- vomito
- perdita di peso
- difficoltà a dormire
- diarrea (feci liquide)
- bassi livelli nel sangue di una proteina chiamata “albumina”.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- analisi di funzionalità renale anormale
- problemi alla tiroide (ipertiroidismo e ipotiroidismo)
- tosse, infiammazione dei polmoni
- prurito
- infiammazione dei reni
- infiammazione dell’intestino (diarrea, defecazioni più frequenti del normale, feci nere o catramose, forte dolore o dolorabilità allo stomaco (addome))
- dolore articolare, gonfiore, poliartrite e versamento articolare

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- infiammazione della tiroide
- reazioni correlate a infusione
- diabete di tipo 1 che può manifestarsi con maggiore sensazione di fame o sete rispetto al solito, necessità di urinare più spesso, perdita di peso e sensazione di stanchezza.

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati (frequenza non nota):

- malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell’addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)
- mancanza o diminuzione di enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatic).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LIBTAYO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2–8°C).

Non congelare.

Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se la soluzione diluita non viene somministrata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata come segue:

- a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 8 ore dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine della stessa.
Oppure
- in frigorifero a una temperatura di 2–8 °C per non più di 10 giorni dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine della stessa. Lasciare che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima di somministrarla.

Non conservi alcuna frazione inutilizzata della soluzione per infusione per il riutilizzo. Il residuo inutilizzato della soluzione per infusione non deve essere riutilizzato e deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LIBTAYO

Il principio attivo è cemiplimab:

- un mL di concentrato contiene 50 mg di cemiplimab.
- ogni flaconcino contiene 350 mg di cemiplimab (in 7 mL di concentrato).

Gli altri ingredienti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-prolina, saccarosio, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di LIBTAYO e contenuto della confezione

LIBTAYO concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) viene fornito come soluzione sterile da incolore a giallo pallido, da limpida a leggermente opalescente, che può contenere tracce di particelle da traslucide a bianche.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino di vetro con 7 mL di concentrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Regeneron Ireland DAC

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB

Tél/Tel: 0800 89383

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 8002100419

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

sanofi-aventis, S.A.
Tel: 0900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 354 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 0800 925 47

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: 080065169

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.: 0800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 386 800 83155

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA

Tel: 371 8000 5874

United Kingdom (Northern Ireland)

Regeneron Ireland DAC

Tel: 0 800 917 7120

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso

Preparazione

- Eseguire un'ispezione visiva del medicinale per individuare materiale particolato e un cambiamento del colore prima della somministrazione. LIBTAYO è una soluzione da incolore a giallo pallido, da limpida a leggermente opalescente, che può contenere tracce di particelle da traslucide a bianche.
- Gettare il flaconcino se la soluzione appare torbida, ha cambiato colore o contiene materiale particolato estraneo differente da poche particelle traslucide/bianche.
- Non agitare il flaconcino.
- Prelevare 7 mL (350 mg) dal flaconcino di LIBTAYO e trasferire in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. Non agitare la soluzione. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 mg/mL e 20 mg/mL.
- LIBTAYO è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Conservazione della soluzione diluita

LIBTAYO non contiene conservanti.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se la soluzione diluita non viene somministrata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata come segue:

- a temperatura ambiente fino a 25°C per non più di 8 ore dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine della stessa.

Oppure

- in frigorifero a una temperatura di 2–8°C per non più di 10 giorni dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine della stessa. Lasciare che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima di somministrarla.

Non congelare.

Somministrazione

- LIBTAYO è per uso endovenoso. Viene somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa dotata di un filtro in linea o di un filtro aggiuntivo, sterili apirogeni, a bassa affinità proteica (con pori di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 micron).
- Evitare la somministrazione concomitante di altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.