

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIBTAYO 350 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 50 mg de cemiplimab.

Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de cemiplimab em 7 ml.

O cemiplimab é produzido pela tecnologia de ADN recombinante em cultura de suspensão de células do ovário de hamster chinês (CHO).

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 7 ml contém 105 mg de L-prolina e 14 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido com pH de 6.0 e osmolalidade entre 300 e 360 mmol/kg. A solução poderá conter vestígios de partículas translúcidas a brancas num frasco de utilização única.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma espinocelular cutâneo

O LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma espinocelular cutâneo metastizado ou localmente avançado (CECm ou CECla), que não sejam candidatos para cirurgia ou radioterapia curativas.

LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento adjuvante de doentes adultos com CEC (carcinoma espinocelular cutâneo) em risco elevado de recorrência após cirurgia e radiação (ver secção 5.1 para critérios de seleção).

Carcinoma basocelular

O LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com basalioma metastizado ou localmente avançado (CBCm ou CBCla) que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via hedgehog (IHH).

Cancro do pulmão de não-pequenas células

O LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) que expressam PD-L1 (em $\geq 50\%$ das células tumorais), sem mutações EGFR, ALK ou ROS1, que têm:

- CPNPC localmente avançado e que não são candidatos para quimiorradioterapia definitiva, ou
- CPNPC metastizado.

LIBTAYO em combinação com quimioterapia à base de platina é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC que expressam PD-L1 (em $\geq 1\%$ das células tumorais) sem

mutações EGFR, ALK ou ROS1, que têm:

- CPNPC localmente avançado e que não são candidatos para quimiorradioterapia definitiva, ou
- CPNPC metastizado.

Cancro do colo do útero

O LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultas com cancro do colo do útero recorrente ou metastizado, e com progressão da doença durante ou após quimioterapia contendo platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento oncológico.

Testagem de PD-L1 para doentes com CPNPC

Doentes com CPNPC devem ser avaliados para tratamento com base na expressão tumoral de PD-L1 confirmada por um teste validado (ver secção 5.1).

Posologia

Dose recomendada

CEC localmente avançado ou metastizado, CPNPC, CBC e cancro do colo do útero recorrente ou metastizado

A dose recomendada é 350 mg de cemiplimab, a cada 3 semanas (Q3W), administrada como perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos.

O tratamento deverá ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tratamento adjuvante do CEC de alto risco

A dose recomendada de cemiplimab administrada como perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos é:

- 350 mg a cada 3 semanas durante 12 semanas seguido de 700 mg a cada 6 semanas, ou
- 350 mg a cada 3 semanas.

O tratamento pode ser continuado até existir recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até 48 semanas de terapêutica total.

Alterações de dose

Não são recomendadas reduções da dose. Poderá ser necessário um atraso na dosagem ou descontinuação, com base na segurança e tolerabilidade individual. As alterações recomendadas para a gestão das reações adversas são indicadas na Tabela 1.

As diretrizes detalhadas no tratamento de reações adversas imunomediadas são descritas na Tabela 1 (ver também secções 4.4 e 4.8).

Tabela 1: Alterações ao tratamento recomendadas

Reação adversa ^a	Gravidade ^b	Alteração da dose	Intervenção adicional
Reações adversas imunomediadas			
Pneumonite	Grau 2	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a pneumonite melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Grau 3 ou 4 ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 2 a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a colite ou diarreia melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Hepatite	Grau 2 com AST ou ALT >3 e $\leq 5 \times \text{ULN}$ ou bilirrubina total $>1,5$ e $\leq 3 \times \text{ULN}$	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a hepatite melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, ou regressar aos valores AST ou ALT da avaliação inicial após a conclusão da redução de corticosteroides	
	Grau ≥ 3 com AST ou ALT $>5 \times \text{ULN}$ ou bilirrubina total $>3 \times \text{ULN}$	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Hipotiroidismo	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO	Iniciar terapêutica de substituição com hormona tiroideia, conforme clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO quando o hipotiroidismo regressar ao Grau 0 a 1 ou estiver clinicamente estável	
Hipertiroidismo	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento sintomático

		Retomar LIBTAYO quando o hipertireoidismo regressar ao Grau 0 a 1 ou estiver clinicamente estável	
Tiroidite	Grau 3 a 4	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento sintomático
		Retomar LIBTAYO quando a tiroidite regressar ao Grau 0 a 1 ou estiver clinicamente estável	
Hipofisite	Grau 2 a 4	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução e substituição hormonal, conforme clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO se a hipofisite melhorar e se manter no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, ou estiver clinicamente estável	
Insuficiência suprarrenal	Grau 2 a 4	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução e reposição hormonal, conforme clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO se a insuficiência suprarrenal melhorar e se manter no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, ou estiver clinicamente estável	
Diabetes mellitus tipo 1	Grau 3 ou 4 (hiperglicemia)	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento com antihiperglicêmicos, conforme clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO quando a diabetes mellitus regressar ao Grau 0 a 1 ou estiver clinicamente estável	
Reações adversas cutâneas	Grau 2 com duração superior a 1 semana, Grau 3 ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a reação cutânea melhorar e se manter no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Grau 4 ou SSJ ou NET confirmada	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Reação cutânea imunomediada ou outras reações adversas imunomediadas em doentes com tratamento prévio com idelalisib	Grau 2	Suspender LIBTAYO	Iniciar imediatamente tratamento, incluindo dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução

		Retomar LIBTAYO se a reação cutânea ou outra reação adversa imunomediada melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Grau 3 ou 4 (excluindo endocrinopatias) ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente	Iniciar imediatamente tratamento, incluindo dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Nefrite com disfunção renal	Aumento da creatinina Grau 2	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a nefrite melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Aumento da creatinina Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Outras reações adversas imunomediadas (incluindo, mas não se limitando a encefalomielite paraneoplásica, meningite, miosite, rejeição de transplante de órgão sólido, doença de enxerto contra hospedeiro, síndrome de Guillain-Barré, inflamação do sistema nervoso central, polirradiculoneuropatia crônica inflamatória desmielinizante, encefalite, miastenia gravis, neuropatia periférica, miocardite, pericardite, trombocitopenia imune, vasculite, artralgia, artrite, fraqueza muscular, mialgia, polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, prurido, queratite, gastrite imunomediada, estomatite e linfocitose hemofagocítica)	Grau 2 ou 3 com base no tipo de reação	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento sintomático, incluindo dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, conforme clinicamente indicado seguido de redução
		Retomar o LIBTAYO se a reação adversa imunomediada melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1, após redução de corticosteroide para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	– Grau 3 com base no tipo de reação ou Grau 4 (excluindo endocrinopatias) – Grau 3 ou 4 toxicidade neurológica – Grau 3 ou 4 miocardite ou pericardite – Linfocitose hemofagocítica confirmada – Reação adversa imunomediada de Grau 3 recorrente – Reações adversas imunomediadas persistentes de Grau 2 ou 3 com duração de 12 semanas ou mais	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, conforme clinicamente indicado, seguida de redução

	(excluindo endocrinopatias)		
	– Incapacidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10 mg ou menos de prednisona ou equivalente por dia, em 12 semanas		
Reações relacionadas com a perfusão^a			
Reação relacionada com a perfusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir taxa de perfusão	Iniciar tratamento sintomático
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; ULN: limite superior ao normal

^a. Ver também secções 4.4 e 4.8.

^b. A toxicidade deve ser classificada de acordo com a versão atual dos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE).

Cartão do doente

Todos os médicos que prescrevam LIBTAYO devem estar familiarizados com os materiais educacionais e informar os doentes acerca do Cartão do doente, explicando o que devem fazer se sentirem algum sintoma de reações adversas imunomediadas e reações relacionadas com a perfusão. O médico irá fornecer a cada doente o Cartão do doente.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de LIBTAYO em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Idosos

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes idosos. A exposição ao cemiplimab é semelhante em todas as faixas etárias (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados são limitados em doentes com idade ≥ 75 anos tratados com cemiplimab em monoterapia.

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajuste posológico de LIBTAYO em doentes com compromisso renal. Existem dados limitados sobre o LIBTAYO em doentes com compromisso renal grave CLcr de 15 a 29 ml/min (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. LIBTAYO não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. Não existem dados suficientes sobre doentes com compromisso hepático grave para efetuar recomendações de dosagem (ver secção 5.2).

Modo de administração

LIBTAYO destina-se a utilização intravenosa. É administrado por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos através de uma linha intravenosa que contenha um filtro estéril, não pirogénico, de baixa

ligação proteica, em linha ou complementar (porosidade de 0,2 a 5 micron).

Não devem ser coadministrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas imunomediadas

Foram observados casos de reações adversas imunomediadas graves e fatais com o cemiplimab (ver secção 4.2 e secção 4.8). Estas reações imunomediadas podem envolver qualquer sistema de órgãos. As reações imunomediadas podem manifestar-se em qualquer momento durante o tratamento com cemiplimab; no entanto, as reações adversas imunomediadas podem ocorrer após a descontinuação do cemiplimab.

A orientação para reações adversas imunomediadas aplica-se ao cemiplimab quer seja administrado como monoterapia ou em combinação com quimioterapia.

Podem ocorrer simultaneamente reações adversas imunomediadas que afetam mais do que um sistema do organismo, como miosite e miocardite ou miastenia gravis em doentes tratados com cemiplimab ou outros inibidores PD-1/PD-L1.

Monitorizar os doentes em termos de sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas. As reações adversas imunomediadas devem ser geridas através de alterações no tratamento com cemiplimab, terapêutica de substituição hormonal (se clinicamente indicada) e corticosteroides. Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, os doentes devem ser avaliados para confirmar uma reação adversa imunomediada e para excluir outras possíveis causas, incluindo infeção. Dependendo da gravidade da reação adversa, o cemiplimab deverá ser suspenso ou permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Em doentes com doença autoimune (DAI) preexistente, os dados de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após a terapêutica com inibidores de controlo imunitário pode estar aumentado em comparação com o risco em doentes sem DAI preexistente. Além disso, as exacerbações da DAI subjacente foram frequentes, mas a maioria foi ligeira e controlável.

Pneumonite imunomediada

Foram observados casos de pneumonite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides e sem etiologia alternativa clara, incluindo casos fatais, em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados no que diz respeito a sinais e sintomas de pneumonite e devem ser excluídas outras causas para além da pneumonite imunomediada. Os doentes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados com imagiologia radiográfica, conforme indicado, com base na avaliação clínica e tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides (ver secção 4.2).

Colite imunomediada

Foram observados casos de diarreia ou colite imunomediadas, definidas como requerendo a utilização de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de diarreia ou colite e tratados com

alterações no tratamento com cemiplimab, antidiarreicos e corticosteroides (ver secção 4.2).

Hepatite imunomediada

Foram observados casos de hepatite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo casos fatais, em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados em termos de função hepática anómala antes e periodicamente durante o tratamento, conforme indicado, com base na avaliação clínica e tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides (ver secção 4.2).

Endocrinopatias imunomediadas

Foram observadas endocrinopatias imunomediadas, definidas como endocrinopatias emergentes do tratamento sem etiologia clara alternativa em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8).

Afeções da tiroide (hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroidite)

Foram observadas afeções da tiroide imunomediadas em doentes a receber cemiplimab. A tiroidite pode apresentar-se com ou sem uma alteração nos testes da função da tiroide. Pode ocorrer hipotiroidismo após hipertiroidismo. As afeções da tiroide podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados em termos de alterações na função tiroideia no início do tratamento e periodicamente durante o mesmo, conforme indicado, com base em avaliação clínica (ver secção 4.8). Os doentes devem ser tratados com terapia de substituição hormonal (se indicada) e alterações no tratamento com cemiplimab. O hipertiroidismo deverá ser tratado de acordo com a prática médica padrão (ver secção 4.2).

Hipofisite

Foi observada hipofisite imunomediada em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados em termos de sinais e sintomas de hipofisite e tratados com alterações no tratamento com cemiplimab, corticosteroides e substituição hormonal, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Insuficiência suprarrenal

Foi observada insuficiência suprarrenal em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados em termos de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal durante e após o tratamento e tratados com alterações no tratamento com cemiplimab, corticosteroides e substituição hormonal, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Diabetes mellitus tipo 1

Foram observados casos de diabetes mellitus tipo 1 imunomediado, incluindo cetoacidose diabética, em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados em termos de hiperglicemia, sinais e sintomas de diabetes, como indicado, com base em avaliação clínica, e tratados com antihiperglicémicos orais ou insulina e alterações no tratamento com cemiplimab (ver secção 4.2).

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Foram notificadas em associação com o tratamento com cemiplimab reações adversas cutâneas imunomediadas, definidas como requerendo a utilização sistémica de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo reações adversas cutâneas graves (SCAR) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (alguns casos com desfecho fatal) e outras reações cutâneas, como erupção cutânea, eritema multiforme e penfigoide (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para comprovar suspeitas de reações cutâneas graves e excluir outras causas. Os doentes devem ser tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides (ver secção 4.2). Para sintomas ou sinais de SSJ ou NET, referencie o doente para consulta de especialidade para avaliação e tratamento e controle o doente com alterações do seu tratamento (ver secção 4.2).

Ocorreram casos de SSJ, NET fatal e estomatite após 1 dose de cemiplimab em doentes com exposição anterior a idelalisib, que participaram num ensaio clínico que avaliava o cemiplimab no

linfoma não Hodgkin (LNH), e que tiveram exposição recente a antibióticos contendo sulfonamidas (ver secção 4.8). Os doentes devem ser tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides, conforme descrito acima (ver secção 4.2).

Nefrite imunomediada

Foi observada nefrite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo um caso fatal, em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Monitorize os doentes em termos de alterações da função renal. Os doentes devem ser tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides (ver secção 4.2).

Outras reações adversas imunomediadas

Foram observadas outras reações adversas imunomediadas, fatais e potencialmente fatais, em doentes tratados com o cemiplimab, incluindo encefalomielite paraneoplásica, meningite, miosite, miocardite e pancreatite (ver secção 4.8 para outras reações adversas imunomediadas).

Foi relatada cistite não infecciosa com outros inibidores PD-1/PD-L1.

Avaliar as reações adversas imunomediadas suspeitas para excluir outras causas. Os doentes devem ser monitorizados em termos de sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas e tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides como clinicamente indicado (ver secção 4.2 e secção 4.8).

No contexto pós-comercialização foi notificada rejeição de transplante de órgão sólido em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com cemiplimab pode aumentar o risco de rejeição nos recetores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com cemiplimab *versus* o risco de possível rejeição de órgão deve ser considerado nesses doentes. No contexto pós-comercialização foram notificados casos de doença do enxerto contra o hospedeiro em doentes tratados com outros inibidores PD-1/PD-L1 em associação com o transplante alogénico de células-tronco hematopoiéticas.

A linfocitose hemofagocítica (LHF) foi notificada em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHF. Se a LHF for confirmada, a administração de cemiplimab deve ser interrompida e o tratamento para a LHF deve ser iniciado (ver secção 4.2).

Reações relacionadas com a perfusão

O cemiplimab pode causar reações relacionadas com a perfusão graves ou potencialmente fatais (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados em termos de sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão e tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides. O cemiplimab deverá ser interrompido ou a taxa de perfusão deverá ser reduzida em caso de reações relacionadas com a perfusão ligeiras a moderadas. A perfusão deve ser interrompida e o cemiplimab deverá ser permanentemente descontinuado em caso de reações graves (Grau 3) ou potencialmente fatais (Grau 4) relacionadas com a perfusão (ver secção 4.2).

Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes que tinham infeções ativas, estavam imunocomprometidos, tinham historial de doenças autoimunes, ECOG PS ≥ 2 ou historial de doença pulmonar intersticial não foram incluídos. Para uma lista completa dos doentes excluídos dos estudos clínicos, ver secção 5.1.

Na ausência de dados, o cemiplimab deverá ser usado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do equilíbrio entre benefícios e riscos para o doente.

Excipientes

Cada frasco para injetáveis de 7 ml contém 105 mg de L-prolina e 14 mg de polissorbato 80.

A L-prolina pode ser prejudicial para doentes com hiperprolinemia de tipo I ou tipo II.

Este medicamento contém polissorbato 80, que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos (FC) de interação medicamentosa com o cemiplimab. Deverá ser evitada a utilização de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes de iniciar o cemiplimab, exceto para doses fisiológicas de corticosteroide sistêmico (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de cemiplimab. No entanto, os corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser usados após iniciar o cemiplimab para tratar reações adversas imunomediadas (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cemiplimab e, no mínimo, 4 meses após a última dose de cemiplimab.

Gravidez

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com o cemiplimab. Não há dados disponíveis sobre a utilização de cemiplimab em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-1/PD-L1 pode levar a um maior risco de rejeição mediada pela imunidade do feto em desenvolvimento, resultando em morte fetal (ver secção 5.3).

É conhecido que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e o cemiplimab é uma IgG4; desta forma, o cemiplimab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O cemiplimab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, salvo se o benefício clínico superar o risco potencial.

Amamentação

Desconhece-se se o cemiplimab é excretado no leite humano. Sabe-se que os anticorpos (incluindo a IgG4) são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Se uma mulher optar por ser tratada com cemiplimab, deve ser instruída para não amamentar durante o tratamento com cemiplimab e, no mínimo, até 4 meses após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os possíveis efeitos do cemiplimab na fertilidade. Não foram observados quaisquer efeitos sobre os parâmetros de avaliação dos órgãos reprodutores femininos e masculinos durante um estudo de repetição de dose de avaliação de fertilidade durante 3 meses com macacos cinomolgos sexualmente maduros.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do cemiplimab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foi notificada fadiga após o tratamento com cemiplimab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Podem ocorrer reações adversas imunomediadas com cemiplimab. A maioria destas reações, incluindo reações graves, foram resolvidas após o início da terapêutica adequada ou descontinuação do cemiplimab (ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo).

Cemiplimab como monoterapia

A segurança do cemiplimab como monoterapia foi avaliada em 1281 doentes com neoplasias sólidas avançadas, que receberam cemiplimab em monoterapia em 5 estudos clínicos. A duração mediana da

exposição ao cemiplimab foi de 28 semanas (intervalo: 2 dias a 144 semanas).

Ocorreram reações adversas imunomediadas em 21% dos doentes tratados com cemiplimab em ensaios clínicos, incluindo Grau 5 (0,3%), Grau 4 (0,6%), Grau 3 (5,7%) e Grau 2 (11,2%). As reações adversas imunomediadas conduziram a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 4,6% dos doentes. As reações adversas imunomediadas mais frequentes foram hipotireoidismo (6,8%), hipertireoidismo (3,0%), pneumonite imunomediada (2,6%), hepatite imunomediada (2,4%), colite imunomediada (2,0%) e reações adversas cutâneas imunomediadas (1,9%) (ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo, “Advertências e precauções especiais de utilização” na secção 4.4 e “Alterações ao tratamento recomendadas” na secção 4.2).

Os acontecimentos adversos foram graves em 32,4% dos doentes.

Os acontecimentos adversos conduziram a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 9,4% dos doentes.

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), associadas ao tratamento com cemiplimab (ver secção 4.4).

Cemiplimab no contexto adjuvante CEC

A segurança do cemiplimab como monoterapia no tratamento adjuvante de doentes com CEC em risco elevado de recorrência foi avaliada em 205 doentes no estudo C-POST. A duração mediana de exposição foi de 47,9 semanas (intervalo: 3 semanas a 52 semanas) no grupo do cemiplimab.

O perfil de segurança do cemiplimab no contexto adjuvante no estudo C-POST é consistente com o perfil de segurança conhecido para a monoterapia com cemiplimab em cancro avançado. A incidência de reações adversas imunomediadas do cemiplimab em monoterapia no estudo C-POST foi de 22,9% comparativamente a 20,8% na população em monoterapia com neoplasias sólidas avançadas.

Os acontecimentos adversos foram graves em 17,6% dos doentes.

Os acontecimentos adversos conduziram a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 9,8% dos doentes.

Cemiplimab em combinação com quimioterapia à base de platina

A segurança do cemiplimab em combinação com quimioterapia à base de platina foi avaliada num estudo clínico de 465 doentes com CPNPC localmente avançado ou metastizado. A duração média de exposição foi de 38,5 semanas (10 dias a 102,6 semanas) no grupo de cemiplimab com quimioterapia, e de 21,3 semanas (4 dias a 95 semanas) no grupo de quimioterapia.

Reações adversas imunomediadas ocorreram em 18,9% dos doentes incluindo Grau 5 (0,3%), Grau 3 (2,6%) e Grau 2 (7,4%). As reações adversas imunomediadas levaram à descontinuação permanente do cemiplimab em 1,0% dos doentes. As reações adversas imunomediadas mais frequentes foram hipotireoidismo (7,7%), hipertireoidismo (5,1%), tirotrópina no sangue aumentada (4,2%), reação cutânea imunomediada (1,9%), pneumonite imunomediada (1,9%), e tirotrópina no sangue diminuída (1,6%) (ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo, “Advertências e precauções especiais de utilização” na secção 4.4 e “Alterações ao tratamento recomendadas” na secção 4.2).

Os acontecimentos adversos foram graves em 25,3% dos doentes.

Os acontecimentos adversos levaram à descontinuação permanente do cemiplimab em 5,1% dos doentes.

Tabela de resumo das reações adversas

A Tabela 2 lista a incidência de reações adversas no conjunto de dados de segurança da monoterapia e em doentes tratados com cemiplimab em combinação com quimioterapia. As reações adversas são apresentadas segundo a classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas conhecidas por ocorrerem com o cemiplimab ou com os componentes da terapia combinada, quando administrados sozinhos, podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação.

Tabela 2: Tabela de resumo das reações adversas em doentes tratados com cemiplimab em monoterapia e cemiplimab em combinação com quimioterapia

Monoterapia e cemiplimab em combinação com quimioterapia						
	Cemiplimab em monoterapia			Cemiplimab em combinação com quimioterapia		
Classe de sistemas de órgãos Termo preferido	Qualquer Grau %	Graus 3 – 5 (%)		Qualquer Grau %	Graus 3 – 5 (%)	
Infecções e infestações						
Infecção das vias respiratórias superiores ^a	Muito frequente	10,9	0,4			
Infecção do trato urinário ^b	Frequente	8,4	2,3			
Doenças do sangue e do sistema linfático						
Anemia	Muito frequente	15,0	5,2	Muito frequente	43,6	9,9
Neutropenia				Muito frequente	15,4	5,8
Trombocitopenia				Muito frequente	13,1	2,6
Linfocitose hemofagocítica ^d	Desconhecida	--	--			
Doenças do sistema imunitário						
Reações relacionadas com a perfusão	Frequente	3,3	<0,1	Pouco frequente	0,3	0
Trombocitopenia ^c	Pouco frequente	0,9	0			
Síndrome de Sjögren	Pouco frequente	0,2	0			
Rejeição de transplante de órgão sólido ^d	Desconhecida	--	--			
Doenças endócrinas						
Hipotiroidismo ^e	Frequente	6,8	<0,1	Frequente	7,7	0,3
Hipertiroidismo	Frequente	3,0	<0,1	Frequente	5,1	0
Tiroidite ^f	Pouco frequente	0,6	0	Pouco frequente	0,6	0
Hipofisite ^g	Pouco frequente	0,5	0,2			
Insuficiência suprarrenal	Pouco frequente	0,5	0,5			
Diabetes mellitus tipo 1 ^h	Raro	<0,1	<0,1	Pouco frequente	0,3	0
Doenças do sistema nervoso						
Cefaleia	Frequente	8,0	0,3			
Neuropatia periférica ⁱ	Frequente	1,3	<0,1	Muito frequente	21,2	0
Meningite ^j	Raro	<0,1	<0,1			
Encefalite	Raro	<0,1	<0,1			
Miastenia gravis	Raro	<0,1	0			
Encefalomielite paraneoplásica	Raro	<0,1	<0,1			
Polirradiculoneuropatia crónica inflamatória desmielinizante	Raro	<0,1	0			
Afeções oculares						
Queratite	Raro	<0,1	0			

Uveíte	Raro	<0,1	<0,1			
Cardiopatias						
Miocardite ^k	Pouco frequente	0,5	0,3			
Pericardite ^l	Pouco frequente	0,3	0,2			
Vasculopatias						
Hipertensão ^m	Frequente	5,7	2,6			
Doenças do metabolismo e da nutrição						
Apetite diminuído	Muito frequente	13,0	0,6	Muito frequente	17,0	1,0
Hiperglicemia				Muito frequente	17,6	1,9
Hipoalbumonemia				Muito frequente	10,3	0,6
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino						
Tosse ⁿ	Muito frequente	10,8	0,2			
Dispneia ^o	Frequente	9,7	1,2	Muito frequente	12,8	2,2
Pneumonite ^p	Frequente	3,3	1,1	Frequente	4,2	0,6
Doenças gastrointestinais						
Náuseas	Muito frequente	14,7	0,2	Muito frequente	25,0	0
Diarreia	Muito frequente	16,3	0,7	Muito frequente	10,6	1,3
Obstipação	Muito frequente	12,3	0,2	Muito frequente	13,8	0,3
Dor abdominal ^q	Muito frequente	11,5	0,7			
Vómito	Frequente	9,9	0,2	Muito frequente	12,2	0
Colite ^r	Frequente	2,0	0,8	Frequente	1,0	0,3
Estomatite	Frequente	1,8	<0,1			
Gastrite ^s	Pouco frequente	0,2	0			
Pancreatite ^t	Pouco frequente	0,2	0,2			
Afeções hepatobiliares						
Hepatite ^u	Frequente	2,7	1,8			
Perturbações do foro psiquiátrico						
Insónia				Muito frequente	10,9	0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos						
Erupção cutânea ^v	Muito frequente	21,4	1,6	Muito frequente	12,5	1,3
Prurido ^w	Muito frequente	12,7	0,2	Frequente	3,5	0
Queratose actínica	Frequente	3,7	0			
Alopécia				Muito frequente	36,9	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos						
Dor musculoesquelética ^x	Muito frequente	28,3	1,8	Muito frequente	26,9	1,3
Artrite ^y	Pouco frequente	0,9	0,2	Frequente	1,0	0
Miosite ^z	Pouco frequente	0,3	<0,1			
Fraqueza muscular	Pouco frequente	0,2	0			
Polimialgia reumática	Pouco frequente	0,2	0			
Doenças renais e urinárias						
Nefrite ^{aa}	Frequente	1,2	0,2	Frequente	2,6	0
Cistite não infecciosa	Desconhecida	--	--			
Perturbações gerais e alterações no local de administração						
Fadiga ^{bb}	Muito frequente	29,9	2,6	Muito frequente	23,4	3,8
Pirexia ^{cc}	Frequente	8,7	0,2			
Edema ^{dd}	Frequente	7,9	0,4			
Exames complementares de diagnóstico						
Alanina aminotransferase aumentada	Frequente	4,6	0,5	Muito frequente	16,3	2,2
Aspartato aminotransferase aumentada	Frequente	4,4	0,7	Muito frequente	14,7	0,3
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Frequente	1,9	0,2	Frequente	4,5	0
Creatinina no sangue aumentada	Frequente	1,6	0	Frequente	8,7	0
Tirotropina no sangue aumentada	Pouco frequente	0,8	0	Frequente	4,2	0

Transaminases aumentadas	Pouco frequente	0,4	<0,1			
Bilirrubina no sangue aumentada	Pouco frequente	0,4	<0,1	Frequente	1,6	0,3
Tirotropina no sangue diminuída	Raro	<0,1	0	Frequente	1,6	0
Peso diminuído				Muito frequente	11,2	1,3
Gamaglutamiltransferase aumentada				Pouco frequente	0,6	0,3

Foi utilizada a versão 4.03 do NCI CTCAE para classificar a toxicidade.

- a. Infecção das vias respiratórias superiores inclui infecção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite, infecção das vias respiratórias, rinite, infecção viral das vias respiratórias superiores, infecção viral das vias respiratórias, faringite, laringite, rinite viral, sinusite aguda, tonsilite e traqueíte.
- b. Infecção das vias urinárias inclui infecção das vias urinárias, cistite, pielonefrite, infecção renal, pielonefrite aguda, urosepsis, cistite bacteriana, infecção das vias urinárias por *Escherichia*, pielocistite, infecção bacteriana das vias urinárias e infecção das vias urinárias por *Pseudomonas*.
- c. Trombocitopenia inclui trombocitopenia e trombocitopenia imune.
- d. Acontecimento pós-comercialização.
- e. Hipotireoidismo inclui hipotireoidismo e hipotireoidismo imunomediado.
- f. Tireoidite inclui tireoidite, tireoidite autoimune, tireoidite imunomediada e tireoidite.
- g. Hipofisite inclui hipofisite e hipofisite linfocítica.
- h. Diabetes mellitus tipo 1 inclui cetoacidose diabética, diabetes mellitus tipo 1.
- i. Neuropatia periférica inclui neuropatia sensitiva periférica, neuropatia periférica, parestesia, polineuropatia, neurite e neuropatia motora periférica.
- j. Meningite inclui meningite asséptica.
- k. Miocardite inclui miocardite, miocardite autoimune e miocardite imunomediada.
- l. Pericardite inclui pericardite autoimune e pericardite.
- m. Hipertensão inclui hipertensão e crise hipertensiva.
- n. Tosse inclui tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias respiratórias superiores.
- o. Dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço.
- p. Pneumonite inclui pneumonite, doença pulmonar imunomediada, doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar.
- q. Dor abdominal inclui dor abdominal, dor no abdômen superior, distensão abdominal, dor no baixo-ventre, desconforto abdominal e dor gastrointestinal.
- r. Colite inclui colite, colite autoimune, enterocolite e enterocolite imunomediada.
- s. Gastrite inclui gastrite e gastrite imunomediada.
- t. Não foi observada pancreatite (pancreatite aguda ou imunomediada) nos estudos incluídos no conjunto de monoterapia (n=1281) e a frequência baseia-se na exposição de doentes tratados com monoterapia de cemiplimab em estudos relevantes.
- u. Hepatite inclui hepatite autoimune, hepatite imunomediada, hepatite, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia, lesão hepatocelular, insuficiência hepática e função hepática anormal.
- v. Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, dermatite, eritema, erupção pruriginosa, urticária, erupção eritematosa, dermatite bolhosa, dermatite acneiforme, erupção cutânea macular, psoríase, exantema papular, eczema disidrótico, penfigoide, dermatite autoimune, dermatite alérgica, dermatite atópica, erupção medicamentosa, eritema nodoso, reação cutânea, toxicidade da pele, dermatite exfoliativa, dermatite exfoliativa generalizada, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, erupção exfoliativa, dermatite imunomediada, líquen plano e parapsoríase.
- w. Prurido inclui prurido e prurido alérgico.
- x. Dor musculoesquelética inclui artralgia, dorsalgia, dor na extremidade, mialgia, dor cervical, dor musculoesquelética torácica, dor óssea, dor musculoesquelética, dor espinal, rigidez musculoesquelética, e mal-estar musculoesquelético.
- y. Artrite inclui artrite, poliartrite, artrite autoimune e artrite imunomediada.
- z. Miosite inclui miosite e dermatomiosite.
- aa. Nefrite inclui lesão renal aguda, compromisso renal, nefrite imunomediada, nefrite, insuficiência renal, nefrite tubulointersticial e nefropatia tóxica.
- bb. Fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar geral.
- cc. Pirexia inclui pirexia, hipertermia e hiperpirexia.
- dd. Edema inclui edema periférico, edema da face, tumefação periférica, cara inchada, edema localizado, edema generalizado e tumefação.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas selecionadas descritas abaixo baseiam-se na segurança do cemiplimab em 1281 doentes em estudos clínicos em monoterapia.

Estas reações adversas selecionadas foram consistentes quando o cemiplimab foi administrado como monoterapia em doentes com neoplasias sólidas avançadas, como monoterapia no contexto adjuvante ou em combinação com quimioterapia.

Reações adversas imunomediadas (ver secção 4.2 e secção 4.4)

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite imunomediada em 33 (2,6%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 4 (0,3%) doentes com pneumonite de Grau 4 e 8 (0,6%) doentes com pneumonite imunomediada de Grau 3. A pneumonite imunomediada conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 17 (1,3%) dos 1281 doentes. Entre os 33 doentes com pneumonite imunomediada, o tempo médio de início das reações foi de 2,7 meses (intervalo: 7 dias a 22,2 meses) e a duração mediana da pneumonite foi de 1,1 meses (intervalo: 5 dias a 16,9 meses). Vinte e sete dos 33 doentes (81,8%) receberam corticosteroides em doses elevadas por uma mediana de 15 dias (intervalo: 1 dia a 5,9 meses). A resolução da pneumonite tinha ocorrido em 20 (60,6%) dos 33 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Colite imunomediada

Ocorreu diarreia ou colite imunomediadas em 25 (2,0%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 10 (0,8%) com diarreia ou colite imunomediadas de Grau 3. A diarreia ou colite imunomediadas conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 5 (0,4%) dos 1281 doentes. Entre os 25 doentes com diarreia ou colite imunomediadas, o tempo mediano de início das reações foi de 3,8 meses (intervalo: 1 dia a 16,6 meses) e a duração mediana da diarreia ou colite imunomediadas foi de 2,1 meses (intervalo: 4 dias a 26,8 meses). Dezanove dos 25 doentes (76,0%) com diarreia ou colite imunomediadas receberam corticosteroides em doses elevadas por uma mediana de 22 dias (intervalo: 2 dias a 5,2 meses). A resolução da diarreia ou colite imunomediadas tinha ocorrido em 14 (56,0%) dos 25 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada em 31 (2,4%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (<0,1%) doente com hepatite imunomediada de Grau 5, 4 (0,3%) doentes de Grau 4 e 21 (1,6%) doentes de Grau 3. A hepatite imunomediada conduziu à descontinuação permanente do cemiplimab em 18 (1,4%) dos 1281 doentes. Entre os 31 doentes com hepatite imunomediada, o tempo mediano de início das reações foi de 2,8 meses (intervalo: 7 dias a 22,5 meses) e a duração mediana da hepatite foi de 2,3 meses (intervalo: 5 dias a 8,7 meses). Vinte e sete dos 31 doentes (87,1%) com hepatite imunomediada receberam corticosteroides em doses elevadas por uma mediana de 24 dias (intervalo: 2 dias a 3,8 meses). A resolução da hepatite tinha ocorrido em 12 (38,7%) dos 31 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Endocrinopatias imunomediadas

Ocorreu hipotireoidismo em 87 (6,8%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (<0,1%) doente com hipotireoidismo de Grau 3. Três (0,2%) dos 1281 doentes descontinuou o cemiplimab devido a hipotireoidismo. Entre os 87 doentes com hipotireoidismo, o tempo mediano de início das reações foi de 4,0 meses (intervalo: 15 dias a 18,9 meses) com uma duração mediana de 9,2 meses (intervalo: 1 dia a 37,1 meses). A resolução do hipotireoidismo tinha ocorrido em 5 (5,7%) dos 87 doentes no momento do corte do fecho dos dados).

Ocorreu hipertireoidismo em 39 (3,0%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (<0,1%) doente de Grau 3 e 11 (0,9%) doentes com hipertireoidismo de Grau 2. Nenhum doente descontinuou o cemiplimab devido a hipertireoidismo. Entre os 39 doentes com hipertireoidismo, o tempo mediano de início das reações foi de 1,9 meses (intervalo: 20 dias a 23,8 meses) e a duração mediana foi de 1,9 meses (intervalo: 9 dias a 32,7 meses). A resolução do hipertireoidismo tinha ocorrido em 22 (56,4%) dos 39 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Ocorreu tireoidite em 8 (0,6%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 4 (0,3%) doentes com tireoidite de Grau 2. Nenhum doente descontinuou o cemiplimab devido a tireoidite. A resolução da tireoidite tinha ocorrido em 1 (12,5%) dos 8 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 6 (0,5%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 6 (0,5%) doentes com insuficiência suprarrenal de Grau 3. Um (<0,1%) dos 1281 doentes descontinuou o cemiplimab devido a insuficiência suprarrenal. Entre os 6 doentes com insuficiência suprarrenal, o tempo mediano de início das reações foi de 7,5 meses (intervalo: 4,2 meses a 18,3 meses) e a duração mediana foi de 2,9 meses (intervalo: 22 dias a 6,1 meses). Dois dos 6 doentes (33,3%) recebeu corticosteroides em doses elevadas. A resolução da insuficiência suprarrenal tinha ocorrido em 1 (16,7%) dos 6 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Ocorreu hipofisite imunomediada em 7 (0,5%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 3 (0,2%) doentes com hipofisite imunomediada de Grau 3. Um (<0,1%) dos 1281 doentes descontinuou o cemiplimab devido a hipofisite. Entre os 7 doentes com hipofisite, o tempo mediano de início das reações foi de 7,4 meses (intervalo: 2,5 meses a 10,4 meses) com uma duração mediana de 2,7 meses (intervalo: 9 dias a 34,9 meses). Três dos 7 doentes (42,9%) recebeu corticosteroides em doses elevadas. A resolução da hipofisite tinha ocorrido em 1 (14,3%) de 7 doentes, no momento do corte do fecho dos dados.

Ocorreu diabetes mellitus tipo 1 sem uma etiologia alternativa em 1 (<0,1%) dos 1281 doentes (Grau 4).

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Ocorreram reações adversas cutâneas imunomediadas em 24 (1,9%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 11 (0,9%) doentes com reações adversas cutâneas imunomediadas de Grau 3. As reações adversas cutâneas imunomediadas conduziram a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 3 (0,2%) dos 1281 doentes. Entre os 24 doentes com reações adversas cutâneas imunomediadas, o tempo mediano para início das reações foi de 2,0 meses (intervalo: 2 dias a 17,0 meses) e a duração mediana foi de 2,9 meses (intervalo: 8 dias a 38,8 meses). Dezassete de 24 doentes (70,8%) com reações adversas cutâneas imunomediadas receberam corticosteroides em doses elevadas por uma mediana de 10 dias (intervalo: 1 dia a 2,9 meses). A resolução da reação cutânea tinha ocorrido em 17 (70,8%) dos 24 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite imunomediada em 9 (0,7%) dos 1281 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (<0,1%) doente com nefrite imunomediada de Grau 5 e 1 (<0,1%) doente de Grau 3. A nefrite imunomediada conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 2 (0,2%) dos 1281 doentes. Entre os 9 doentes com nefrite imunomediada, o tempo mediano para início das reações foi de 2,1 meses (intervalo: 14 dias a 12,5 meses) e a duração mediana da nefrite foi de 1,5 meses (intervalo: 9 dias a 5,5 meses). Seis de 9 doentes (66,7%) com nefrite imunomediada receberam corticosteroides em doses elevadas por um período mediano de 18 dias (intervalo: 3 dias a 1,3 meses). A resolução da nefrite tinha ocorrido em 7 (77,8%) dos 9 doentes no momento do corte do fecho dos dados.

Outras reações adversas imunomediadas

Ocorreram as seguintes reações adversas imunomediadas, clinicamente significativas, a uma incidência menor que 1% (salvo indicação em contrário) dos 1281 doentes tratados com cemiplimab em monoterapia. Os eventos foram de Grau 3 ou inferior, salvo indicação em contrário:

Doenças do sistema nervoso: Meningite assética, encefalomielite paraneoplásica (Grau 5), polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica, encefalite, miastenia gravis, neuropatia periférica^a

Cardiopatias: Miocardite^b (Grau 5), pericardite^c

Doenças do sistema imunitário: Trombocitopenia imune

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Artralgia (1,2%), artrite^d, fraqueza muscular,

mialgia, miosite^e (Grau 4), polimialgia reumática, síndrome de Sjögren

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Prurido

Afeções oculares: Queratite, uveíte^f (Grau 4)

Doenças gastrointestinais: Estomatite, gastrite imunomediada, pancreatite (Grau 4)

- a. inclui neurite, neuropatia periférica, neuropatia sensitiva periférica e polineuropatia
- b. inclui miocardite autoimune, miocardite imunomediada e miocardite
- c. inclui pericardite autoimune e pericardite
- d. inclui artrite, artrite imunomediada e poliartrite
- e. inclui miosite e dermatomiosite
- f. notificada em estudos clínicos fora do conjunto de dados agrupados

Foram observadas as seguintes reações adversas imunomediadas em doentes a receber terapêutica em associação em ensaios clínicos: vasculite, síndrome de Guillain-Barré, inflamação do sistema nervoso central, e meningites (Grau 4) cada uma com a frequência “rara”.

Efeitos de classe dos inibidores de controlo imunitário

Durante o tratamento com outros inibidores de controlo imunitário, foram notificados casos das seguintes reações adversas que também podem ocorrer durante o tratamento com cemiplimab: doença celíaca, insuficiência pancreática exócrina.

Reações relacionadas com a perfusão

Ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 94 (7,3%) dos 1281 doentes tratados com cemiplimab em monoterapia, incluindo 2 (0,2%) doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 3 ou 4. A reação relacionada com perfusão conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 1 (<0,1%) doente. Os sintomas comuns da reação relacionada com a perfusão incluem náuseas, pirexia e vômitos. Noventa e três dos 94 (98,9%) doentes recuperaram da reação relacionada com a perfusão no momento do corte do fecho dos dados.

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com cemiplimab. Em estudos clínicos com 1029 doentes tratados com cemiplimab, 2,1% dos doentes desenvolveu anticorpos emergentes do tratamento, com aproximadamente 0,3% dos doentes a apresentar respostas de anticorpos persistentes. Não foi observado nenhum anticorpo neutralizante. Não houve evidência de perfil farmacocinético ou de segurança alterado com o desenvolvimento de anticorpos anti-cemiplimab.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em termos de sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático adequado deverá ser instituído.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, PD-1/PD-L1 (Proteína de morte celular programada 1/ligando de morte celular programada 1). Código ATC: L01FF06

Mecanismo de ação

Cemiplimab é um anticorpo monoclonal totalmente humano de imunoglobulina humana G4 (IgG4) que se une ao receptor-1 de morte celular programada (PD-1) e bloqueia a sua interação com seus ligandos PD-L1 e PD-L2. O envolvimento de PD-1 com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos por células apresentadoras de antígeno e podem ser expressas por células tumorais e/ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da função das células T, como proliferação, secreção de citocinas e atividade citotóxica. O cemiplimab potencia as respostas das células T, incluindo as respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2.

Eficácia e segurança clínicas

CEC

CEC avançado

A eficácia e segurança do cemiplimab em doentes com CECm (ganglionar ou distante) ou CECla que não eram candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia curativa foram avaliadas num ensaio clínico, R2810-ONC-1540 (estudo clínico 1540). O estudo clínico 1540 foi um estudo de Fase 2, em regime aberto, multicêntrico, no qual participaram 193 doentes com CECm ou CECla no Grupo 1 a 3, com um período de seguimento mediano combinado de 15,7 meses no total. A mediana da duração do seguimento foi de 18,5 meses para o grupo CECm 3 mg/kg a cada 2 semanas (Q2W) (Grupo 1), 15,5 meses para o grupo CECla 3 mg/kg Q2W (Grupo 2), 17,3 meses para o grupo CECm 350 mg Q3W (Grupo 3). Num estudo de coorte adicional de 165 doentes com CEC avançado (CECm ou CECla) doseados a 350 mg Q3W, a duração mediana do seguimento foi de 8,7 meses (Grupo 6).

Os doentes com qualquer um destes critérios foram excluídos: doença autoimune que requeira terapêutica sistémica com agentes imunossupressores nos últimos 5 anos; historial de transplante de órgão sólido; historial de pneumonite nos últimos 5 anos; tratamento prévio com anti-PD-1/PD-L1 ou outra terapêutica inibidora de controlo imunitário; infeção ativa que requeira terapêutica, incluindo infeção conhecida pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou infeção ativa pelo vírus da hepatite B ou hepatite C; leucemia linfocítica crónica (LLC); metástases cerebrais ou pontuação de desempenho (PD) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de ≥ 2 .

No Estudo clínico 1540, os doentes receberam cemiplimab por via intravenosa até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão do tratamento planeado [3 mg/kg Q2W durante 96 semanas (Grupos 1 e 2) ou 350 mg Q3W durante 54 semanas (Grupo 3)]. No caso dos doentes com doença localmente avançada mostrarem resposta suficiente ao tratamento, a cirurgia com intenção curativa era permitida. Foram realizadas avaliações de resposta do tumor a cada 8 ou 9 semanas (para doentes que recebem 3 mg/kg Q2W ou 350 mg a Q3W, respetivamente). O endpoint de eficácia primário do estudo clínico 1540 foi a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada, avaliada por revisão central independente (ICR). Para doentes com CECm sem lesões-alvo visíveis externamente, a ORR foi determinada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para doentes com lesões-alvo visíveis externamente (CECla e CECm), a ORR foi determinada por um endpoint composto que integrou avaliações ICR de dados imagiológicos (RECIST 1.1) e fotografia médica digital (critérios da OMS). Os principais endpoints secundários foram a duração da resposta (DOR) por ICR. Outros endpoints secundários incluíram ORR e DOR pela avaliação do investigador (AI), sobrevida livre de progressão (SLP) por ICR e AI, sobrevivência global (SG), taxa de resposta completa (RC) por ICR e alteração nas pontuações nos resultados notificados pelos doentes no *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* Núcleo 30 (EORTC QLQ-C30).

Na análise de eficácia de 193 doentes com CEC avançado do estudo 1540 Grupo 1 a 3, 115 tinham CECm e 78 tinham CECla. A idade mediana foi de 72 anos (intervalo: 38 a 96). Setenta e oito (40,4%) doentes tinham 75 anos ou mais, 66 doentes (34,2%) tinham entre 65 e 75 anos, e 49 doentes (25,4%) tinham menos de 65 anos. Um total de 161 (83,4%) doentes eram do sexo masculino e 187 (96,9%) doentes eram caucasianos; a PD ECOG era de 0 (44,6%) e 1 (55,4%). Trinta e três e 7/10 por cento

(33,7%) dos doentes receberam, no mínimo, uma terapêutica sistêmica oncológica prévia, 81,3% dos doentes receberam cirurgia prévia relacionada com o cancro e 67,9% dos doentes receberam radioterapia prévia. Entre os doentes com CECm, 76,5% apresentaram metástases distantes e 22,6% apresentaram apenas metástases ganglionares.

Os resultados de eficácia baseados na análise final do estudo 1540 Grupo 1 a 3 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia - Estudo 1540 - CEC metastizado por grupo de dose, CEC localmente avançado

Endpoints de eficácia	CECm Cemiplimab: 3 mg/kg a cada 2 semanas (Grupo 1) (N=59)	CECm Cemiplimab: 3 mg/kg a cada 2 semanas (Grupo 2) (N=78)	CECm Cemiplimab: 350 mg a cada 3 semanas (Grupo 3) (N=56)
	ICR	ICR	ICR
Taxa de resposta objetiva (ORR)^a confirmada			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
IC de 95% para ORR	(37,5, 64,1)	(33,6, 56,6)	(33,0, 60,3)
Resposta completa (RC) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Resposta parcial (RP)	30,5%	32,1%	26,8%
Doença estável (DE)	15,3%	34,6%	14,3%
Progressão de doença (PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Duração da resposta (DOR)			
Mediana ^c (meses)	NR	41,9	41,3
(IC de 95%)	(20,7, ND)	(20,5, 54,6)	(40,8, 46,3)
Intervalo (meses)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Doentes com DOR ≥6 meses, %	93,3%	88,6%	96,2%
Tempo até resposta (TTR)			
Mediana (meses) intervalo (mín:máx)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
Sobrevida livre de progressão (SLP)^{a,c}			
6 meses (IC de 95%)	66,4% (52,5, 77,1)	72,4% (60,1, 81,5)	60,7% (46,7, 72,1)
12 meses (IC de 95%)	53,8% (40,0, 65,8)	60,8% (47,8, 71,5)	53,4% (39,5, 65,4)
Sobrevivência global (SG)^{a,c}			
12 meses (IC de 95%)	81,3% (68,7, 89,2)	91,8% (82,6, 96,2)	72,5% (58,6, 82,5)

IC: Intervalo de confiança; ICR: Revisão Central Independente; ND: Não determinável; NR: Não alcançado.

a. Nos Grupos 1, 2 e 3, as durações medianas de monitorização foram 18,5, 15,5 e 17,3 meses, respetivamente.

b. Inclui apenas doentes com recuperação completa do envolvimento cutâneo prévio; os doentes com CECm no Estudo 1540 requereram biópsia para confirmar a RC.

c. Baseado nas estimativas de Kaplan Meier.

Eficácia e estágio PD-L1

A atividade clínica foi observada independentemente da expressão tumoral de PD-L1.

Tratamento adjuvante do CEC de alto risco

A eficácia do cemiplimab foi avaliada no tratamento adjuvante de doentes com CEC em risco elevado de recorrência após cirurgia, seguido de radioterapia no estudo C-POST, um estudo de Fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico e controlado por placebo. Os participantes do estudo estavam em risco elevado de recorrência devido a características nodais (extensão extracapsular ou ≥3 gânglios linfáticos envolvidos) e/ou características não-nodais (metástases em trânsito, lesão T4, invasão perineural ou tumor localmente recorrente com ≥1 característica adversa adicional) e terapia de radiação adjuvante concluída no período de 2 a 10 semanas após a aleatorização.

O estudo excluiu doentes com doença autoimune que exigiu terapêutica sistémica com agentes imunossuppressores nos últimos 5 anos; doentes com historial de transplante de órgão sólido; transplante alogénico ou autólogo prévio de células estaminais; VIH sem controlo, hepatite B ou hepatite C; ou com ECOG PS ≥ 2 . Os doentes com LLC eram elegíveis se não tivessem requerido terapêutica sistémica para a LLC no período de 6 meses.

No estudo C-POST, 415 doentes foram aleatorizados 1:1 para cemiplimab (N=209) ou placebo (N=206). Na Parte 1, 334 doentes foram atribuídos para receber 350 mg de cemiplimab (N=171) ou placebo (N=163) por via intravenosa a cada 3 semanas durante 12 semanas, seguido de 700 mg de cemiplimab ou placebo por via intravenosa a cada 6 semanas durante 36 semanas adicionais, e 81 doentes foram atribuídos para receber 350 mg de cemiplimab (N=38) ou placebo (N=43) por via intravenosa a cada 3 semanas até 48 semanas. O tratamento continuou até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até às 48 semanas.

Na Parte 2 do estudo, que era em regime aberto e opcional, os doentes que tiveram uma recorrência da doença em qualquer altura durante o estudo e estavam no braço do placebo tiveram a opção de receber tratamento subsequente com cemiplimab a 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas. Os doentes que tiveram recorrência da doença ≥ 3 meses após terem concluído 48 semanas do tratamento planeado com cemiplimab e que estiveram no braço do cemiplimab tiveram a opção de receber cemiplimab a 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas. Os doentes poderiam ser tratados durante até 96 semanas na Parte 2.

O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevida livre de doença (SLD), definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira recorrência da doença documentada, por avaliação do investigador ou por morte devido a qualquer causa. As avaliações imagiológicas foram realizadas no final de cada ciclo de 12 semanas durante as 48 semanas. Durante o período de seguimento, a imagiologia foi realizada a cada 4 meses durante os primeiros 2 anos do seguimento planeado e a cada 6 meses daí em diante até existir recorrência.

As características da população do estudo foram: idade mediana de 71 anos (intervalo: 33 a 95); 83,9% do sexo masculino; 91,1% caucasianos, 3,1% asiáticos; 63,6% tinham ECOG PS 0 e 36,4% tinham ECOG PS 1. A localização do tumor foi na cabeça e pescoço (HN, *head and neck*) em 82,7% e não HN em 17,3% dos doentes. A característica de alto risco foi nodal em 58,3% dos doentes e exclusivamente não nodal em 41,7% dos doentes.

Os resultados de eficácia para o estudo C-POST são apresentados na Tabela 4 e na Figura 1.

Tabela 4: Resultados de eficácia para o estudo C-POST no CEC de alto risco na análise primária de contexto adjuvante

Parâmetros de avaliação de eficácia ^a	Cemiplimab	Placebo
	N=209	N=206
SLD, sobrevida livre de doença		
Número de acontecimentos, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Recorrências da doença, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Mortes n (%) ^b	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Mediana (IC de 95%) em meses ^c	NA (ND, ND)	49,4 (48,5, ND)
Taxa de risco (IC de 95%) ^d	0,32 (0,20, 0,51)	
Valor-p ^e	<0,0001	

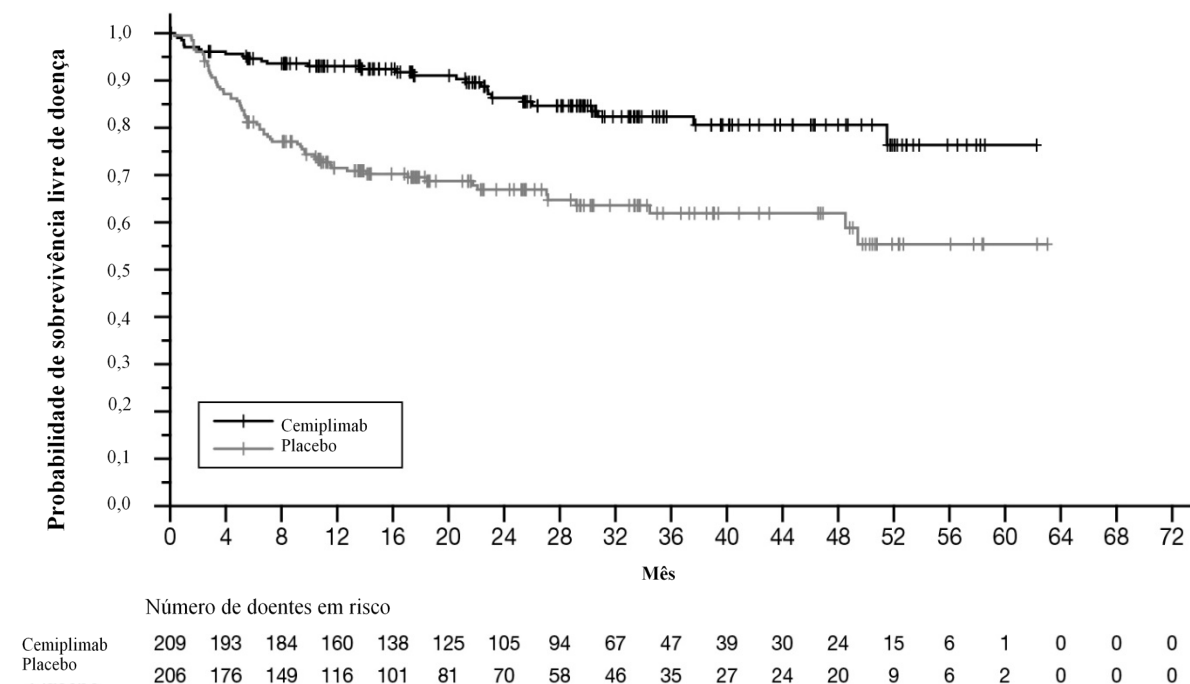
IC: Intervalo de confiança; ND: Não determinável; NA: Não alcançado (corte de dados – 4 de outubro de 2024)

- a. Duração média do seguimento: cemiplimab: 24,5 meses; placebo: 23,8 meses
- b. Mortes que foram contabilizadas como acontecimentos de SLD conforme avaliado pelo investigador; não inclui mortes em doentes que tiveram anteriormente recorrência
- c. Baseado em estimativas de Kaplan-Meier
- d. Baseado no modelo de riscos proporcionais estratificado

e. Baseado num valor-p bilateral

No momento da análise atualizada (corte de dados a 7 de abril de 2025), 29 (13,9%) acontecimentos de SLD no grupo do cemiplimab e 68 (33,0%) acontecimentos de SLD no grupo do placebo foram relatados num seguimento mediano de 31 meses no grupo do cemiplimab e 30 meses no grupo do placebo (RR de 0,35; IC de 95% de 0,23, 0,55). Os resultados de SG não estavam estabelecidos no momento da análise primária pré-especificada.

Figura 1: SLD no estudo C-POST sobre o CEC de alto risco na análise atualizada de configuração adjuvante^a



^a Baseado na análise atualizada (Corte da recolha de dados a 7 de abril de 2025)

Carcinoma basocelular

A eficácia e a segurança de cemiplimab em doentes com CBCla ou CBCm que registaram progressão sob terapêutica com IHH, que foram intolerantes a uma terapêutica prévia com IHH ou que não alcançaram um resultado melhor do que DE após 9 meses de terapêutica com IHH (excluindo as interrupções do tratamento) foram avaliadas no Estudo 1620, um estudo em regime aberto, multicêntrico e não aleatorizado. O estudo excluiu doentes com doença autoimune que exigiu terapêutica sistémica com agentes imunossuppressores nos últimos 5 anos; doentes com historial de transplante de órgão sólido; doentes com tratamento prévio com terapêutica anti-PD-1/PD-L1 ou outra terapêutica inibidora do controlo imunitário; doentes com infeção pelo VIH, hepatite B ou hepatite C; ou doentes com ECOG PS ≥ 2 .

Os doentes receberam cemiplimab 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas durante 5 ciclos de 9 semanas seguidos de 4 ciclos de 12 semanas até 93 semanas de tratamento. O tratamento continuou até à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão de um tratamento planeado. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 9 semanas durante os ciclos 1 a 5 e a cada 12 semanas durante os ciclos 6 a 9. Os principais endpoints de eficácia foram a ORR confirmada e a DOR avaliadas por ICR. Os resultados de eficácia secundários incluíram a ORR e a DOR por AI, SLP, SG, RC por ICR e tempo até à resposta. Para doentes com CBCm sem lesões-alvo visíveis externamente, a ORR foi determinada segundo os critérios RECIST 1.1. Para doentes com lesões-alvo visíveis externamente (CBCm e CBCla), a ORR foi determinada por um endpoint composto que integrou avaliações por ICR de dados radiológicos (RECIST 1.1) e fotografia médica digital (critérios da OMS).

No total, 138 doentes com carcinoma basocelular avançado foram incluídos na análise de eficácia do Estudo 1620, 84 doentes com CBCla e 54 doentes com CBCm.

No grupo de CBCla, a idade mediana era de 70,0 anos (intervalo: 42 a 89): 31 (37%) doentes tinham idade <65 anos e 53 (63%) tinham 65 anos ou mais. No total, 56 (67%) eram homens e 57 (68%) eram caucasianos ECOG PS era de 0 (61%) e 1 (39%); oitenta e três por cento (83%) dos doentes tinham sido submetidos a, pelo menos, 1 cirurgia oncológica e 35% dos doentes tinham sido submetidos a, pelo menos, 3 cirurgias oncológicas (mediana: 3,0 cirurgias, intervalo: 1 a 43); 50% dos doentes tinham recebido, pelo menos, 1 tratamento de radioterapia (TR) anterior para o cancro (mediana: 1,0 TR, intervalo: 1 a 6).

No grupo de CBCm, a idade mediana era de 63,5 anos (intervalo: 38 a 90): 27 (50%) doentes tinham idade <65 anos e 27 (50%) tinham 65 anos ou mais. No total, 38 (70%) eram homens e 47 (87%) eram caucasianos; ECOG PS era de 0 (67%) e 1 (33%); oitenta e cinco por cento (85%) dos doentes tinham sido submetidos a, pelo menos, 1 cirurgia oncológica e 28% dos doentes tinham sido submetidos a, pelo menos, 3 cirurgias oncológicas (mediana: 2,0 cirurgias, intervalo: 1 a 8); 59% dos doentes tinham recebido, pelo menos, 1 tratamento de radioterapia (TR) anterior para o cancro (mediana: 1,0 TR, intervalo: 1 a 4).

Todos os 138 doentes foram tratados previamente com um IHH e 12% (16/138) dos doentes foram tratados previamente com vismodegib e sonidegib (como linhas terapêuticas separadas). Dos 84 doentes com CBCla, 71% (60/84) dos doentes descontinuaram a terapêutica com IHH devido a progressão da doença, 38% (32/84) dos doentes descontinuaram a terapêutica com IHH devido a intolerância e 2% (2/84) dos doentes descontinuaram a terapêutica com IHH devido apenas a falta de resposta. Dos 54 doentes com CBCm, 76% (41/54) dos doentes descontinuaram a terapêutica com IHH devido a progressão da doença, 33% (18/54) dos doentes descontinuaram a terapêutica com IHH devido a intolerância e 6% (3/54) dos doentes descontinuaram a terapêutica com IHH devido apenas a falta de resposta. Os investigadores podiam seleccionar mais do que uma razão para a descontinuação da terapêutica com IHH para cada doente.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo 1620 no basalioma metastizado e localmente avançado

Endpoints de eficácia	CBCla	CBCm
	cemiplimab 350 mg a cada 3 semanas	cemiplimab 350 mg a cada 3 semanas
	N=84	N=54
	ICR	ICR
Melhor resposta global (BOR)^{a,b,c}		
Taxa de resposta objetiva (ORR: RC+ RP) (IC de 95%)	27 (32,1%) (22,4, 43,2)	12 (22,2%) (12,0, 35,6)
Taxa de resposta completa (RC) ^d (IC de 95%)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (1,9%) (0,0, 9,9)
Taxa de resposta parcial (RP)	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Taxa de progressão de doença (PD)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Duração da resposta (DOR)		
	N=27 respondedores	N=12 respondedores
Mediana ^e (meses) (IC de 95%)	NA (15,5, ND)	16,7 (9,8, ND)
Intervalo (observado) (meses)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Doentes com DOR ≥6 meses, % ^e (IC de 95%)	88,5% (68,4, 96,1)	100,0% (100, 100)
Tempo até resposta (TTR)		
	N=27 respondedores	N=12 respondedores
Mediana (meses) (Intervalo)	4,3 (2,1 – 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

IC: Intervalo de confiança; ICR: Revisão central independente; NA: Não alcançado; ND: Não determinável;

+: Assinala em curso na última avaliação

a. Duração mediana do seguimento: CBCla: 15,9 meses, CBCm: 8,4 meses.

b. Inclui 2 doentes com CBCla que cumpriram os critérios de inclusão apenas com base no pressuposto “Sem resposta melhor do que doença estável (DE) após 9 meses de terapêutica com IHH”. Os resultados

- c. da BOR por ICR foram DE para 1 doente e ND para 1 doente. Inclui 3 doentes com CBCm que cumpriram os critérios de inclusão apenas com base no pressuposto “Sem resposta melhor do que DE após 9 meses de terapêutica com IHH”. Os resultados da BOR por ICR foram RP para 1 doente e DE para 2 doentes.
- d. Os doentes com CBCla no Estudo 1620 necessitavam de uma biópsia para confirmar a resposta completa.
- e. Baseado em estimativas de Kaplan Meier.

Eficácia e expressão de PD-L1

Foi observada atividade clínica independentemente do estado de expressão tumoral de PD-L1.

CPNPC

Tratamento de primeira linha do CPNPC com cemiplimab como monoterapia

A eficácia e a segurança de cemiplimab comparativamente com quimioterapia dupla à base de platina em doentes com CPNPC localmente avançado que não eram candidatos para quimiorradioterapia definitiva, ou com CPNPC metastizado com uma expressão tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ utilizando o ensaio PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, foram avaliadas no Estudo 1624, um estudo aleatorizado, em regime aberto e multicêntrico.

Foram incluídos 710 doentes no total.

O estudo excluiu doentes com anomalias tumorais genómicas de EGFR, ALK ou ROS1, ECOG PS ≥ 2 , condições médicas que exigiam imunossupressão sistémica, infeção descontrolada pelo vírus da hepatite B, da hepatite C ou da VIH, historial de doença pulmonar intersticial, que nunca foram fumadores ou que tinham uma doença autoimune que tenha exigido terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento. O tratamento de metástases cerebrais foi permitido e os doentes podiam ser incluídos se tivessem sido tratados adequadamente e tivessem regressado à linha de base neurológica durante, pelo menos, 2 semanas antes da aleatorização. A confirmação radiológica da estabilidade ou da resposta não era necessária.

A aleatorização foi estratificada por histologia (não epidermoide vs. epidermoide) e por região geográfica (Europa, Ásia ou Resto do Mundo). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber cemiplimab 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até 108 semanas ou até escolha por parte do investigador dos seguintes regimes de quimioterapia dupla à base de platina durante 4 a 6 ciclos: paclitaxel + cisplatina ou carboplatina; gemcitabina + cisplatina ou carboplatina; ou pemetrexed + cisplatina ou carboplatina seguido de manutenção opcional com pemetrexed (este regime não era recomendado para doentes com CPNPC epidermoide).

O tratamento com cemiplimab continuou até se verificar progressão de doença definida pelos critérios RECIST 1.1, até toxicidade inaceitável ou até às 108 semanas. Os doentes que apresentaram progressão de doença, definida pelos critérios RECIST 1.1 e determinada pela comissão de análise independente (IRC), durante a terapêutica com cemiplimab puderam continuar o tratamento com cemiplimab com uma adição de 4 ciclos de quimioterapia específica para a histologia até ser observada progressão adicional. Os doentes que apresentaram progressão de doença, definida pelos RECIST 1.1 e determinada por IRC, durante a quimioterapia puderam receber tratamento com cemiplimab até progressão adicional, até toxicidade inaceitável ou até às 108 semanas. Dos 203 doentes aleatorizados para receber quimioterapia que apresentaram progressão da doença definida pelos critérios RECIST 1.1 e avaliada por IRC, 150 (73,9%) doentes transitaram para o tratamento com cemiplimab. A avaliação do estado tumoral foi realizada a cada 9 semanas. Os endpoints de eficácia primários foram a sobrevivência global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP), determinadas por IRC em ocultação utilizando os critérios RECIST 1.1. Um endpoint secundário importante foi a taxa de resposta objetiva (ORR).

Entre os 710 doentes, as características no início do estudo foram: idade mediana de 63 anos (45% tinham 65 anos ou mais), 85% eram homens, 86% eram caucasianos, ECOG PS de 0 e 1 em 27% e 73%, respetivamente, e 12% com historial de metástases cerebrais. As características da doença eram: localmente avançada (16%), metastática (84%), epidermoide (44%) e não epidermoide (56%).

O estudo mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na SG para doentes aleatorizados para cemiplimab comparativamente com quimioterapia

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 6, Figura 2 e Figura 3.

Tabela 6: Resultados de eficácia do Estudo 1624 no cancro do pulmão de não-pequenas células

Endpoints de eficácia ^a	Cemiplimab 350 mg a cada 3 semanas N=356	Quimioterapia N=354
Sobrevivência global (SG)		
Mortes n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana em meses (IC de 95%) ^b	22,1 (17,7, ND)	14,3 (11,7, 19,2)
Taxa de risco (IC de 95%) ^c	0,68 (0,53, 0,87)	
Valor-p ^d	0,0022	
Taxa de SG aos 12 meses (IC de 95%) ^b	70% (64, 75)	56% (49, 62)
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Eventos, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana em meses (IC de 95%) ^b	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Taxa de risco (IC de 95%) ^c	0,59 (0,49, 0,72)	
Taxa de SLP aos 12 meses (IC de 95%) ^b	38% (32, 44)	7% (4,11)
Taxa de resposta objetiva (%)^e		
ORR (IC de 95%)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Taxa de resposta completa (RC)	3,1	0,8
Taxa de resposta parcial (RP)	33,4	19,8
Duração da resposta	N=130 respondedores	N=73 respondedores
Mediana (meses) ^b	21,0	6,0
Intervalo (meses)	(1,9+, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Doentes com uma DOR observada ≥ 6 meses, %	69%	41%

IC: Intervalo de confiança; ND: Não determinável; +: Resposta em curso

- a. Duração mediana do seguimento: cemiplimab: 13,1 meses; quimioterapia: 13,1 meses
- b. Baseado em estimativas de Kaplan-Meier
- c. Baseado no modelo de riscos proporcionais estratificado
- d. Baseado num valor-p bilateral
- e. Baseado no intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson

Figura 2: SG no Estudo 1624 no CPNPC

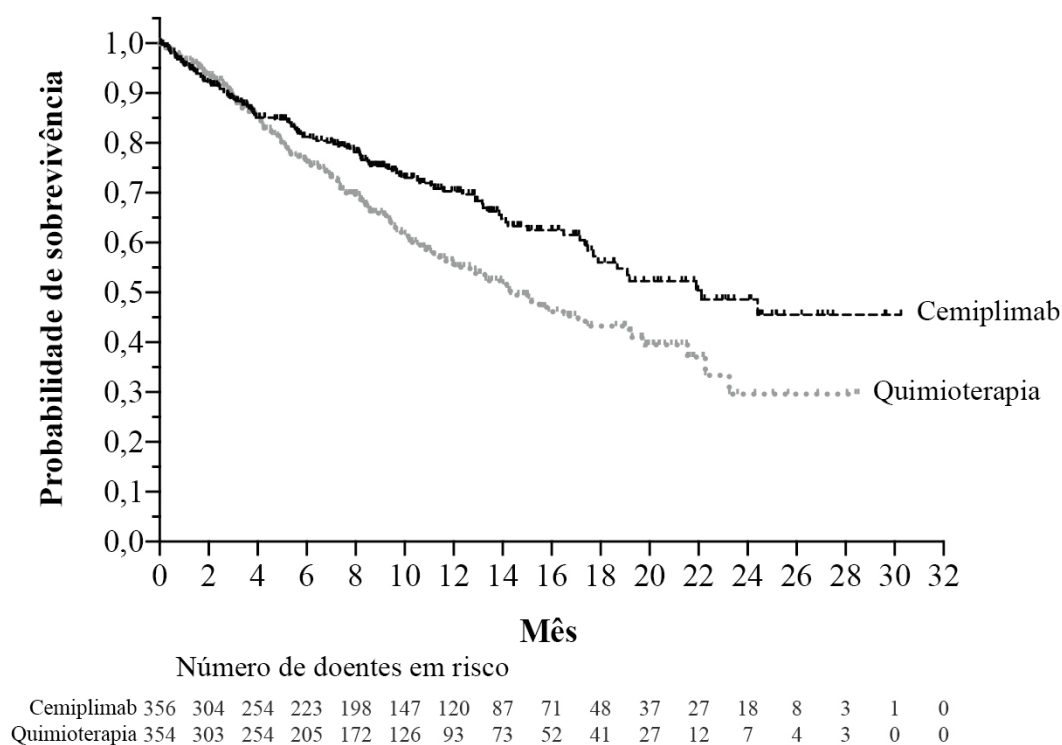
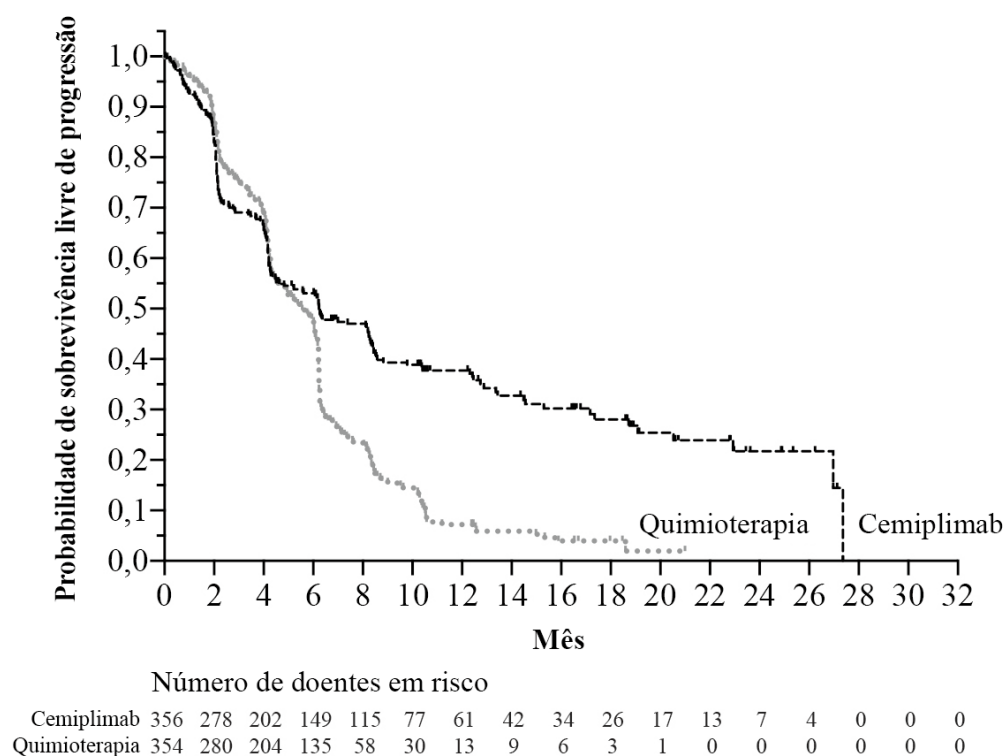


Figura 3: SLP no Estudo 1624 no CPNPC



Tratamento de primeira linha do CPNPC com cemiplimab em combinação com quimioterapia à base de platina

A eficácia e segurança do cemiplimab em combinação com quimioterapia à base de platina foi avaliada no Estudo 16113, um ensaio aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação e controlado

por comparador ativo em 466 doentes com CPNPC localmente avançado que não eram candidatos a quimiorradioterapia definitiva, ou com CPNPC metastizado, independentemente do estado de expressão do tumor PD-L1 e que não tinham recebido anteriormente tratamento sistémico para CPNPC metastizado. Os testes para mutações tumorais genómicas que não o EGFR, ALK ou ROS1 não eram obrigatórios para a inclusão no Estudo 16113.

Os doentes com EGFR, ALK ou mutações tumorais genómicas ROS1; uma condição médica que tivesse requerido imunossupressão sistémica; infeção ativa com hepatite B ou hepatite C, VIH não controlada ou doença autoimune em curso ou recente que tivesse requerido terapia sistémica, não eram elegíveis. Os doentes com historial de metástases cerebrais eram elegíveis se tivessem sido adequadamente tratados e tivessem retornado neurologicamente à linha de base durante pelo menos 2 semanas antes da aleatorização. Não foi necessária confirmação radiológica de estabilidade ou resposta.

A aleatorização foi estratificada por histologia (não-escamosa *versus* escamosa) e PD-L1 (<1% *versus* 1% a 49% *versus* ≥50%) de acordo com o ensaio VENTANA PD-L1 (SP263). Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receberem cemiplimab 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas durante 108 semanas mais quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos ou placebo por via intravenosa a cada 3 semanas durante 108 semanas mais quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos.

O tratamento com cemiplimab continuou até se verificar progressão de doença definida pelos critérios RECIST 1.1, até toxicidade inaceitável ou até às 108 semanas. O tratamento com quimioterapia foi dado durante 4 ciclos seguidos de manutenção de pemetrexedo como indicado clinicamente ou até se verificar progressão de doença definida pelos critérios RECIST 1.1, até toxicidade inaceitável. A quimioterapia no Estudo 16113 consistiu em carboplatina ou cisplatina combinada com paclitaxel ou pemetrexedo com manutenção obrigatória para regimes de pemetrexedo. A avaliação do estado tumoral foi realizada a cada 9 semanas a começar na semana 9 durante o primeiro ano e a cada 12 semanas a começar na semana 55 durante o segundo ano. O endpoint de eficácia primário foi a sobrevivência global (SG). Os endpoints secundários importantes, determinados por IRC em ocultação utilizando os critérios RECIST 1.1, foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta objetiva (ORR).

De entre os 466 doentes, 327 (70%) tinham tumores que expressam PD-L1 (em ≥1% das células tumorais). Desses, 217 doentes estavam no grupo de cemiplimab e quimioterapia e 110 doentes estavam no grupo do placebo e quimioterapia. As características de base dos 327 doentes com tumores que expressam PD-L1 em ≥1% das células tumorais eram: idade média de 62 anos (38% eram 65 ou mais), 83% homens, 87% brancos, uma classificação de desempenho ECOG 0 e 1 em 16% e 83% respetivamente e 6% com historial de metástases cerebrais; 51% dos doentes eram atuais fumadores, 34% eram fumadores no passado e 15% nunca tinham fumado (menos de 100 cigarros ao longo da vida). As características da doença eram localmente avançadas (14%), metastáticas (86%), histologia escamosa (45%), e histologia não-escamosa (55%).

Numa primeira análise na população total com uma duração média de seguimento de 16,4 meses, o estudo mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na SG para doentes aleatorizados a cemiplimab em combinação com quimioterapia em comparação com placebo em combinação com quimioterapia.

Os resultados de eficácia em doentes com tumores que expressam PD-L1 ≥1% são apresentados na Tabela 7, Figura 4 e Figura 5.

Tabela 7: Resultados de eficácia do Estudo 16113 no cancro do pulmão de não-pequenas células (doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$)^a

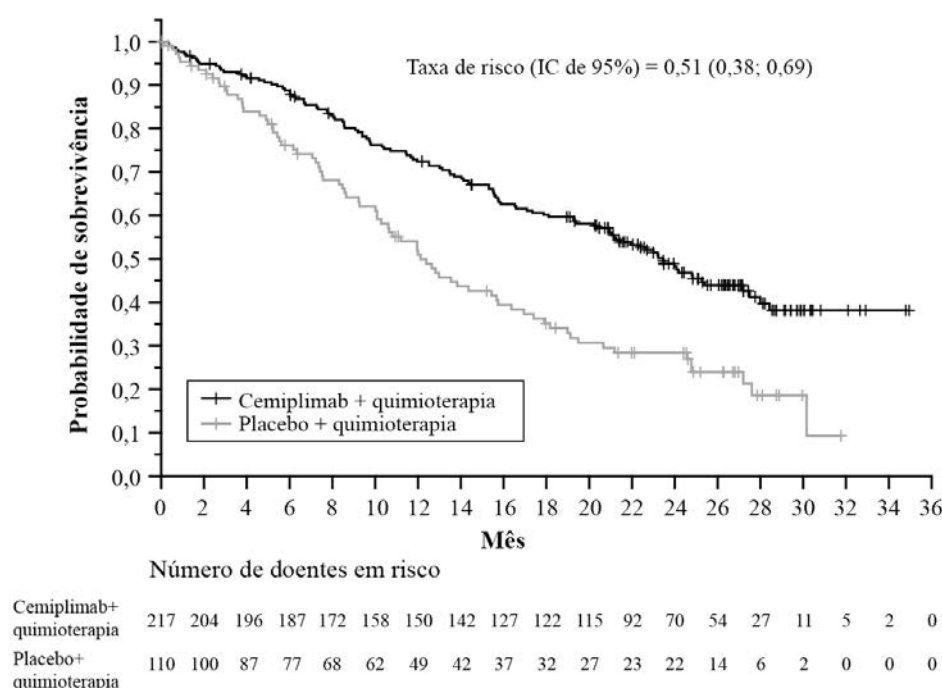
Endpoints ^a	Cemiplimab e quimioterapia N=217	Placebo e quimioterapia N=110
Sobrevivência global (SG)		
Mortes, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediana em meses (IC de 95%) ^b	21,9 (17,3; ND)	12,6 (10,3; 16,4)
Taxa de risco (IC de 95%) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Eventos, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediana em meses (IC de 95%) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Taxa de risco (IC de 95%) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Taxa de resposta objetiva (ORR) (%)		
ORR (IC de 95%) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Taxa de resposta completa (RC)	2,8	0
Taxa de resposta parcial (RP)	45,2	22,7
Duração da resposta (DOR)		
Mediana (meses) ^b (intervalo)	15.6 (1.7; 18.7+)	4.9 (1.9; 18.8+)

IC: Intervalo de confiança; ND: Não determinável; +: Resposta em curso (Corte da recolha de dados - 14 jun 2021)

- a. Duração mediana do seguimento: cemiplimab e quimioterapia: 15,9 meses; placebo e quimioterapia: 16,1 meses
- b. Baseado em estimativas de Kaplan-Meier
- c. Baseado no modelo de riscos proporcionais estratificado
- d. Baseado no intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson

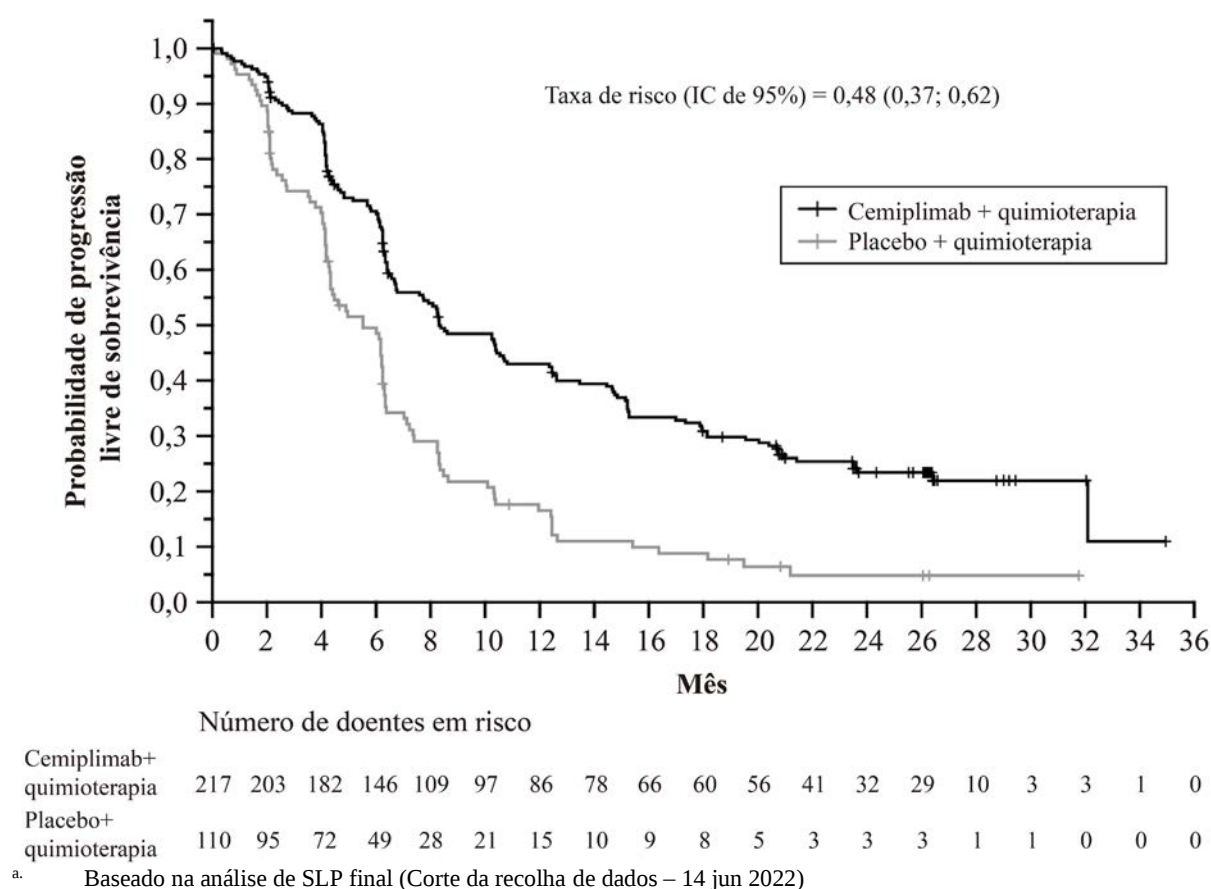
Aquando da análise final pré-especificada, os doentes cujos tumores expressavam PD-L1 $\geq 1\%$ aleatorizados para cemiplimab em combinação com quimioterapia, com uma duração média de seguimento de 27,9 meses, continuaram a mostrar um benefício de sobrevivência clinicamente significativo e de sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia isolada.

Figura 4: SG no Estudo 16113 em CPNPC (doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$) - (Análise final)^a



- a. Baseado na análise de SG final (Corte da recolha de dados – 14 jun 2022)

Figura 5: SLP no estudo 16113 em CPNPC (doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$) - (Análise final)^a



Cancro do colo do útero

A eficácia e segurança do cemiplimab foram avaliadas em doentes com cancro do colo do útero recorrente ou metastizado, cujos tumores progrediram durante ou após quimioterapia contendo platina, com ou sem bevacizumab no estudo 1676, um estudo aleatorizado, aberto e multicêntrico. Os doentes foram selecionados independentemente do estado de expressão do tumor PD-L1. O estudo excluiu doentes com doença autoimune que necessitavam de terapêutica sistémica com agentes imunossupressores dentro de 5 anos e tratamentos prévios com terapêutica anti-PD-1/PD-L1.

Os fatores de estratificação para a análise da eficácia foram a região geográfica (América do Norte, Ásia, Resto do Mundo) e a histologia [histologia escamosa (CCE), adenocarcinoma/histologias adenopavimentosas (CA)]. A aleatorização foi também estratificada pelo facto de os doentes terem ou não recebido tratamento prévio com bevacizumab e pelo seu índice de desempenho do ECOG. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber cemiplimab 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas, ou a escolha do investigador de quimioterapia intravenosa contendo pemetrexedo, topotecano, irinotecano, gemcitabina, ou vinorelbina, durante até 96 semanas.

O tratamento continuou até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou conclusão do tratamento planeado. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas, durante as primeiras 24 semanas, e depois a cada 12 semanas. O endpoint primário de eficácia foi a SG no CCE, seguido pela população total. Os endpoints secundários de eficácia incluíram SLP, ORR de acordo com RECIST 1.1 e DOR pela avaliação do investigador.

A idade média foi de 51 anos (22 a 87 anos); 63% eram caucasianos, 29% asiáticos, 3,5% negros; 49% receberam tratamento prévio com bevacizumab, 47% tiveram ECOG PS 0 e 53% tiveram ECOG PS 1; 78% tiveram CCE e 22% tiveram AC, 94% tiveram doença metastática; 57% tiveram 1 linha de tratamento prévio no cenário recorrente ou metastático e 43% tiveram >1 linha de tratamento prévio no cenário recorrente ou metastático. A duração mediana do seguimento para a análise primária na população total foi de 18,2 meses.

O cemiplimab demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SG, tanto na CCE como na população total, em comparação com a quimioterapia.

Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 8, Figura 6, e Figura 7.

Tabela 8: Resultados de eficácia do Estudo 1676 no cancro do colo do útero

	Histologia escamosa (CCE) (N=477)		População total (N=608)	
Endpoints de eficácia	cemiplimab 350 mg a cada 3 semanas (n=239)	quimioterapia (n=238)	cemiplimab 350 mg a cada 3 semanas (n=304)	quimioterapia (n=304)
	Sobrevivência global (SG)^a			
Mortes, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Mediana em meses (IC de 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)
Taxa de risco (IC de 95%) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
Valor-p ^d	0,00306		0,00011	
	Sobrevida livre de progressão (SLP)^a			
Eventos, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediana em meses (IC de 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)
Taxa de risco (IC de 95%) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
Valor-p ^d	0,00026		0,00048	
	Taxa de resposta objetiva (%)^a			
ORR (IC de 95%) ^e	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Duração da resposta (DOR)^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Média (meses) ^b (IC de 95%)	16,4 (12,4; ND)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; ND)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Seguimento mediano: 18,2 meses. (Corte da recolha de dados – 4 jan 2021)

b. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

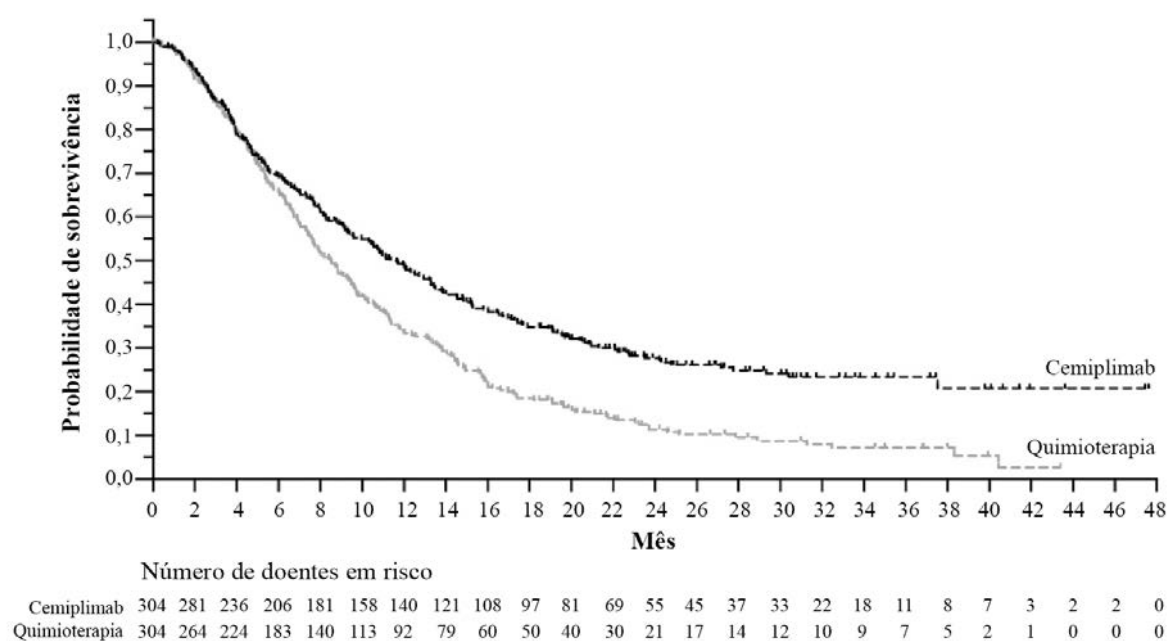
c. Com base no modelo de riscos proporcionais estratificados por histologia e região geográfica.

d. Valor-p unilateral com base no modelo de riscos proporcionais estratificados (cemiplimab vs. quimioterapia).

e. Com base no intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson.

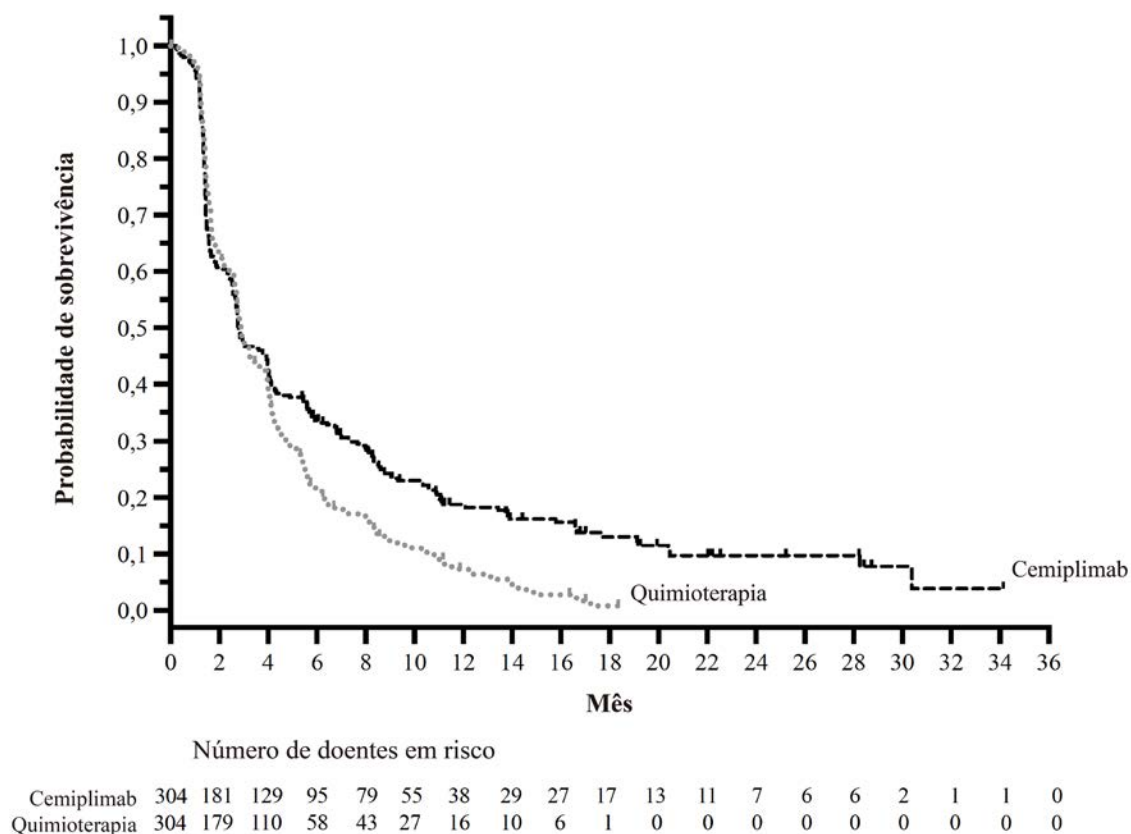
Numa análise atualizada da SG (corte do fecho dos dados 4 jan 2022), com uma duração mediana de seguimento de 30,2 meses, o cemiplimab mostrou um benefício de sobrevivência contínuo em comparação com a quimioterapia (Taxa de risco (HR): 0,66, IC de 95% [0,55, 0,79]) (ver Figura 6).

Figura 6: SG no Estudo 1676 no cancro do colo do útero – População total (análise atualizada)^a



^a. Com base nos resultados de uma análise de SG atualizada que foi realizada um ano após a análise primária.

Figura 7: SLP no Estudo 1676 no cancro do colo do útero – População total (análise primária)



Análises de subgrupo:

Numa análise de subgrupo de sobrevivência global por histologia com base na análise exploratória atualizada da SG, a HR para o grupo CCE foi de 0,69 (IC 95%: 0,56, 0,85) e a HR para o grupo CA foi de 0,55 (IC 95%: 0,36, 0,81).

Foi realizada uma análise exploratória de subgrupos na sobrevivência pela expressão de células tumorais (CT) PD-L1 através de estudo clínico (estudo VENTANA PD-L1 SP263). Dos 608 doentes selecionados, 42% dos doentes tiveram amostras que foram testadas para PD-L1. Entre essas amostras, 64% eram PD-L1 $\geq 1\%$ e 36% eram PD-L1 $< 1\%$. Na análise exploratória atualizada da SG, com duração mediana de seguimento de 30,2 meses, o HR para o grupo PD-L1 $\geq 1\%$ foi de 0,70 (IC 95%: 0,48, 1,01) e o HR para o grupo PD-L1 $< 1\%$ foi de 0,85 (IC 95%: 0,53, 1,36).

População idosa

Monoterapia

Dos 1281 doentes tratados com cemiplimab em monoterapia em estudos clínicos, 52,2% (669/1281) tinham menos de 65 anos, 25,9% (332/1281) tinham entre 65 e 75 anos e 21,9% (280/1281) tinham 75 anos ou mais.

Não foram observadas diferenças globais na eficácia entre doentes idosos e doentes mais jovens. Houve uma tendência para uma frequência mais elevada de acontecimentos adversos graves e descontinuações devido a acontecimentos adversos em doentes com 65 anos ou mais, comparativamente com doentes com menos de 65 anos tratados com cemiplimab em monoterapia.

Terapia combinada

Dos 312 doentes tratados com cemiplimab em combinação com quimioterapia, 59% (184/312) tinham menos de 65 anos, 35,3% (110/312) tinham entre 65 e menos de 75 anos e 5,8% (18/312) tinham 75 anos ou mais.

Não foram observadas diferenças globais de segurança ou eficácia entre doentes idosos e doentes mais jovens tratados com cemiplimab em combinação com quimioterapia à base de platina.

População pediátrica

A eficácia, a segurança e a farmacocinética do cemiplimab foram avaliadas em 57 doentes pediátricos e adultos jovens com tumores sólidos e do SNC recidivantes ou refratários, glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) recentemente diagnosticado, glioma de alto grau (HGG) recentemente diagnosticado ou HGG recorrente no Estudo 1690. O estudo, em regime aberto e multicêntrico, consistiu em duas fases, a Fase 1 e a Fase de Eficácia, conduzidas em paralelo.

Na Fase 1, a segurança e a farmacocinética da monoterapia com cemiplimab foram avaliadas em 25 doentes (0 a menos de 18 anos): 8 doentes com tumores sólidos recidivantes ou refratários e 17 doentes com tumores do SNC recidivantes ou refratários. Dezas seis doentes com tumores sólidos ou do SNC receberam uma dose de cemiplimab de 3 mg/kg a cada 2 semanas e 9 doentes com tumores do SNC receberam uma dose de cemiplimab de 4,5 mg/kg a cada 2 semanas. Na Fase de Eficácia, a eficácia e a segurança do cemiplimab em combinação com radioterapia foram avaliadas em 32 doentes (3 a 25 anos) com tumores do SNC: 11 doentes com DIPG recentemente diagnosticado, 12 doentes com HGG recentemente diagnosticado e 9 doentes com HGG recorrente. Todos os doentes com 12 ou mais anos de idade receberam uma dose de 3 mg/kg de cemiplimab e os doentes com 3 a menos de 12 anos de idade receberam uma dose de 4,5 mg/kg a cada 2 semanas. O cemiplimab foi administrado através de uma perfusão intravenosa de 30 minutos.

A eficácia do cemiplimab em combinação com radioterapia não foi estabelecida nas populações estudadas, uma vez que não foi demonstrada uma melhoria na SG ou SLP em relação aos dados históricos.

Não foram identificados novos riscos ou sinais de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados de concentração de 1063 doentes com diversos tumores sólidos que receberam cemiplimab intravenoso foram combinados numa análise FC da população.

A 350 mg Q3W, as concentrações médias de cemiplimab no estado estacionário variaram entre uma $C_{\min}$ de 59 mg/l e uma concentração no final da perfusão ($C_{\max}$) de 171 mg/l. A exposição no estado estacionário é alcançada após, aproximadamente, 4 meses de tratamento.

A exposição do cemiplimab no estado estacionário em doentes com tumores sólidos é semelhante a 350 mg Q3W e a 3 mg/kg Q2W.

Em doentes com CEC de alto risco, as concentrações médias simuladas foram geradas utilizando um modelo farmacocinético populacional atualizado e 1000 doentes virtuais por regime. Nestes doentes, a 350 mg a cada 3 semanas durante 12 semanas, seguido de 700 mg a cada 6 semanas durante 36 semanas adicionais, as concentrações médias de cemiplimab no estado de equilíbrio variaram entre um valor de $C_{\min}$ de 52,5 mg/l e uma concentração no final da perfusão ($C_{\max}$) de 233 mg/l enquanto a 350 mg a cada 3 semanas durante 48 semanas, as concentrações médias de cemiplimab no estado de equilíbrio de intervalo entre um $C_{\min}$ de 66,3 mg/l, e uma concentração no final da perfusão ($C_{\max}$) de 154 mg/l.

Absorção

O cemiplimab é administrado por via intravenosa e, desta forma, é totalmente biodisponível.

Distribuição

O cemiplimab é distribuído, em primeiro lugar, no sistema vascular com um volume de distribuição em estado estacionário (V_{ss}) de 5,9 l. O $T_{\max}$ mediano ocorre no final da perfusão de 30 minutos.

Biotransformação

Não foram realizados estudos específicos do metabolismo, porque o cemiplimab é uma proteína. Espera-se que o cemiplimab se degrade em péptidos pequenos e aminoácidos individuais.

Eliminação

A depuração do cemiplimab é linear com doses de 1 mg/kg a 10 mg/kg a cada duas semanas. A depuração do cemiplimab após a primeira dose é de, aproximadamente, 0,25 l/dia. A depuração total parece diminuir em, aproximadamente, 11% ao longo do tempo, resultando numa depuração de estado estacionário (CL_{ss}) de 0,22 l/dia; a diminuição de CL não é considerada como clinicamente relevante. O intervalo de dosagem em estado estacionário é de 22 dias.

Linearidade/não linearidade

Em doses de 1 mg/kg a 10 mg/kg a cada duas semanas, a farmacocinética do cemiplimab foi linear e proporcional à dose, sugerindo uma saturação da via alvo-mediada sistémica.

Populações especiais

Uma análise FC da população sugere que os seguintes fatores não têm efeito clinicamente significativo na exposição ao cemiplimab: idade, sexo, peso corporal, raça, tipo de cancro, nível de albumina, compromisso renal e compromisso hepático ligeiro a moderado.

População pediátrica

A farmacocinética em doentes pediátricos foi calculada com base num modelo de FC populacional atualizado que contém dados de FC de 1227 adultos com vários tumores sólidos que receberam cemiplimab intravenoso em monoterapia, combinados com dados de FC de 55 doentes pediátricos a adultos jovens com idades compreendidas entre 1 e 24 anos que receberam cemiplimab intravenoso a 3 mg/kg ou 4,5 mg/kg a cada 2 semanas, com ou sem radioterapia. A exposição em doentes pediátricos foi comparável à dos adultos que receberam cemiplimab por via intravenosa 350 mg a cada 3 semanas, com uma exposição ligeiramente superior observada nos doentes pediátricos com 0 a menos de 12 anos de idade que receberam 4,5 mg/kg a cada 2 semanas. Globalmente, a $C_{\min,ss}$

mediana mais baixa prevista e a $C_{m\acute{a}x,ss}$ mais elevada para todos os doentes pediátricos situaram-se dentro do intervalo observado para os doentes adultos que receberam 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas.

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal na exposição ao cemiplimab foi avaliado por uma análise FC da população em doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr 60 a 89 ml/min; n=396), moderado (CLcr 30 a 59 ml/min; n=166) ou grave (CLcr 15 a 29 ml/min; n=7). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição ao cemiplimab entre os doentes com compromisso renal e doentes com função renal normal. O cemiplimab não foi avaliado em doentes com CLcr <21 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na exposição ao cemiplimab foi avaliado pela análise FC da população nos doentes com compromisso hepático ligeiro (n=22) (bilirrubina total [BT] superior a 1,0 a 1,5 vezes o limite superior do normal [LSN] e qualquer aspartato aminotransferase [AST]) e nos doentes com compromisso hepático moderado (n=3) (bilirrubina total >1,5 vezes o ULN até 3,0 vezes o ULN) e qualquer AST; não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição do cemiplimab comparativamente a doentes com função hepática normal. O cemiplimab não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave. Não existiam dados suficientes em doentes com compromisso hepático grave para as doses recomendadas (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos para testar o potencial do cemiplimab em termos de carcinogenicidade ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de reprodução animal com o cemiplimab (ver secção 4.6). Conforme relatado na literatura, a via de sinalização PD-1/PD-L1 desempenha um papel na manutenção da gravidez pela manutenção da tolerância imunológica e estudos mostraram que o bloqueio do recetor PD-1 resulta em interrupção precoce da gravidez. Foi demonstrado em ratos e macacos o aumento do aborto espontâneo e/ou reabsorção em animais com expressão restrita de PD-L1 (anticorpos monoclonais *knock-out* ou anti-PD1/PD-L1). Estas espécies de animais têm uma interface materno-fetal semelhante à dos seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Monocloridrato de L-histidina monohidratada
Sacarose
L-prolina
Polissorbato 80
Água para injeções

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir

4 anos

Após a preparação da perfusão

De um ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser imediatamente

utilizada. Caso a solução diluída não seja imediatamente administrada, os tempos de conservação em utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador.

A estabilidade física e química em utilização foi demonstrada da seguinte forma:

- à temperatura ambiente até 25 °C por um período não superior a 8 horas desde o momento de preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão.
- Ou
- sob refrigeração de 2 °C a 8 °C por um período não superior a 10 dias a partir do momento da preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão. Permita que a solução diluída fique à temperatura ambiente antes da administração.

Não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco por abrir

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

LIBTAYO é fornecido num frasco para injetáveis de vidro de tipo 1 transparente de 10 ml, com tampa cinzenta em clorobutilo com revestimento FluroTec e vedante com botão de tipo *flip-off*.

Cada embalagem contém 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação e administração

- Inspeccione visualmente o medicamento em termos de partículas e descoloração antes da administração. LIBTAYO é uma solução translúcida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida que pode conter quantidades residuais de partículas translúcidas a brancas.
- Elimine o frasco se a solução estiver turva, apresentar descoloração ou contiver partículas estranhas para além de algumas partículas translúcidas a brancas.
- Não agite o frasco.
- Retire 7 ml (350 mg) do(s) frasco(s) para injetáveis de LIBTAYO e transfira para um saco de perfusão intravenosa contendo uma solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para injeção ou uma solução de glucose de 50 mg/ml (5%) para injeção. Misture a solução diluída por inversão ligeira. Não agite a solução. A concentração final da solução diluída deverá ser entre 1 mg/ml e 20 mg/ml. Utilize 2 frascos para injetáveis para doses de 700 mg.
- LIBTAYO é administrado por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos através de uma linha intravenosa que contenha um filtro estéril, não pirogénico, de baixa ligação proteica, em linha ou complementar (porosidade de 0,2 a 5 micron).
- Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

LIBTAYO é apenas para uma única utilização. Elimine qualquer medicamento não utilizado ou resíduos de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1376/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de junho de 2019
Data da última renovação: 01 de julho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Estados Unidos da América

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do LIBTAYO em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deverá chegar a acordo com as Autoridades Nacionais Competentes relativamente ao conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde o LIBTAYO é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se espera venham a prescrever e utilizem LIBTAYO, tenham acesso ou recebam o seguinte material educacional:

- **Um Cartão do doente**

- **O cartão do doente** deve conter as seguintes mensagens essenciais:

- o Uma advertência aos profissionais de saúde responsáveis pelo tratamento do doente em qualquer momento, incluindo em condições de emergência, de que o doente é tratado com LIBTAYO.
- o Descrição dos principais sinais ou sintomas das reações adversas imunomediadas (pneumonite, colite, hepatite, endocrinopatias, reações adversas cutâneas imunomediadas, nefrite e outros imAR) e reações relacionadas com a perfusão, e a importância de notificar imediatamente o seu médico assistente, caso os sintomas ocorram.
- o Contactos detalhados do prescritor de LIBTAYO.
- o A importância de não tentar tratar os sintomas antes de consultar o profissional de saúde.
- o A importância de levar o Cartão de alerta do doente em todos os momentos e mostrá-lo em todas as consultas médicas aos profissionais de saúde além do prescritor (por exemplo, profissionais de saúde de emergência).
- o Um lembrete de que todas as reações adversas aos medicamentos (RAM), conhecidas ou suspeitas, também podem ser comunicadas às autoridades reguladoras locais.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LIBTAYO 350 mg concentrado para solução para perfusão
cemiplimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 50 mg de cemiplimab.
Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de cemiplimab em 7 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratada, L-prolina, polissorbato 80, sacarose e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão
350 mg/7 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1376/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ETIQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LIBTAYO 350 mg concentrado estéril
cemiplimab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

350 mg/7 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

LIBTAYO 350 mg concentrado para solução para perfusão cemiplimab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que mantenha o Cartão do doente consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é LIBTAYO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe administrarem LIBTAYO
3. Como lhe administrar LIBTAYO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar LIBTAYO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LIBTAYO e para que é utilizado

LIBTAYO é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa cemiplimab, que é um anticorpo monoclonal.

LIBTAYO é utilizado em adultos para tratar:

- um tipo de cancro da pele denominado carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) avançado.
- um tipo de cancro da pele denominado carcinoma basocelular (CBC) avançado, para o qual recebeu tratamento com um inibidor da via *hedgehog* e este tratamento não funcionou bem ou não foi bem tolerado.
- um tipo de cancro do pulmão denominado cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC).
- um tipo de cancro denominado cancro do colo do útero que se agravou durante ou após a quimioterapia.

LIBTAYO é utilizado após cirurgia para remoção do CEC para ajudar a prevenir que o cancro volte (terapêutica adjuvante).

LIBTAYO pode ser administrado em combinação com quimioterapia para o CPNPC. É importante que leia também os folhetos informativos da quimioterapia específica que possa estar a receber. Se tiver alguma dúvida sobre estes medicamentos, pergunte ao seu médico.

LIBTAYO funciona ajudando o sistema imunitário a combater o seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de lhe administrarem LIBTAYO

Não lhe deve ser administrado LIBTAYO

- se tem alergia ao cemiplimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se acha que pode ser alérgico, ou caso não tenha a certeza, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado LIBTAYO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado LIBTAYO:

- se tiver uma doença autoimune (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células)
- se tiver realizado um transplante de órgão, ou recebeu ou planeia receber um transplante de medula óssea usando medula óssea de outra pessoa (transplante alogénico de células-tronco hematopoiéticas)
- se tiver problemas pulmonares ou respiratórios
- se tiver problemas hepáticos
- se tiver problemas renais
- se tiver diabetes
- se tiver quaisquer outras doenças.

LIBTAYO atua no seu sistema imunitário. Pode causar inflamação em partes do seu corpo. O seu risco destes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma situação em que o organismo ataca as suas próprias células). Também pode sofrer agravamentos frequentes da sua doença autoimune, que na maioria dos casos são ligeiros.

Se alguma das situações acima se aplica a si, ou caso não tenha a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado LIBTAYO.

Efeitos indesejáveis a ter em atenção

LIBTAYO pode causar alguns efeitos indesejáveis graves, que deve comunicar imediatamente ao seu médico. Estes problemas podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento ou mesmo após o final do tratamento. Poderá ter mais do que um efeito indesejável ao mesmo tempo.

Estes efeitos indesejáveis graves incluem:

- problemas de pele
- problemas pulmonares (pneumonite)
- problemas intestinais (colite)
- problemas hepáticos (hepatite)
- problemas das glândulas hormonais – especialmente tiroide, pituitária, suprarrenais e do pâncreas
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética (ácido no sangue produzido pela diabetes)
- problemas renais (nefrite e insuficiência renal)
- problemas do sistema nervoso central (como meningite)
- reações relacionadas com a perfusão
- problemas musculares (inflamação dos músculos chamada miosite).
- inflamação do músculo do coração (miocardite)
- uma doença na qual o sistema imunitário produz demasiadas células normais de combate a infeções, chamadas histiócitos e linfócitos, que podem causar vários sintomas (linfohistiocitose hemofagocítica) (ver “Efeitos indesejáveis possíveis” para consultar a lista de sinais e sintomas)
- inflamação do pâncreas, que pode incluir dor abdominal, náuseas e vómitos (pancreatite)
- problemas noutras partes do corpo (ver “Efeitos indesejáveis possíveis”)

Deve ter atenção a estes efeitos indesejáveis enquanto estiver a receber LIBTAYO. Consulte a secção “Efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4. Se detetar algum destes efeitos indesejáveis, fale imediatamente com o seu médico.

O seu médico poderá dar-lhe outros medicamentos para parar reações mais graves e reduzir os seus sintomas. O seu médico poderá também adiar a sua próxima dose de LIBTAYO ou interromper o tratamento.

Crianças e adolescentes

LIBTAYO não deve ser usado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e LIBTAYO

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

É importante que informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado algum dos seguintes medicamentos:

- um medicamento para o cancro chamado idelalisib
- medicamentos que possam enfraquecer o seu sistema imunitário, por exemplo, corticosteroides, tais como a prednisona. Estes medicamentos podem interferir com o efeito do LIBTAYO. No entanto, quando estiver a tomar LIBTAYO, o seu médico poderá administrar-lhe corticosteroides para reduzir os efeitos indesejáveis que possa ter com o LIBTAYO.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

- LIBTAYO pode causar lesões no feto.
- Informe imediatamente o seu médico se engravidar enquanto estiver a ser tratada com LIBTAYO.
- Se tiver potencial para engravidar deve utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar engravidar:
 - enquanto estiver a ser tratada com LIBTAYO e
 - durante pelos menos 4 meses após a última dose.
- Fale com o seu médico sobre os métodos contraceptivos que tem de utilizar durante este período.

Amamentação

- Se está a amamentar, ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.
- Não amamente enquanto estiver a ser tratada com LIBTAYO e durante pelo menos 4 meses após a última dose.
- Desconhece-se se o LIBTAYO é excretado no leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de LIBTAYO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou reduzidos. Caso se sinta cansado(a), não conduza nem utilize quaisquer máquinas até se sentir melhor.

Libtayo contém L-prolina

Este medicamento contém 105 mg de L-prolina em cada frasco para injetáveis de 7 ml, que é equivalente a 15 mg/ml. A L-prolina pode ser prejudicial para doentes com hiperprolinemia, uma doença genética rara na qual a L-prolina se acumula no organismo. Se você tem hiperprolinemia, não utilize este medicamento, a menos que o seu médico o tenha recomendado.

Libtayo contém polissorbato 80

Este medicamento contém 14 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 7 ml, que é equivalente a 2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como lhe administrar LIBTAYO

- LIBTAYO ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica – sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro.
- LIBTAYO é administrado em soro numa veia (perfusão intravenosa).
- A perfusão irá durar cerca de 30 minutos.

Quanto lhe será administrado

LIBTAYO é normalmente administrado numa dose de 350 mg a cada 3 semanas.

Quando administrado para evitar que o CEC volte após a cirurgia, o tratamento pode ser administrado como 350 mg a cada 3 semanas durante 48 semanas, ou 350 mg a cada 3 semanas durante 12 semanas, seguido de 700 mg a cada 6 semanas durante um total de 48 semanas.

O seu médico irá decidir a quantidade de LIBTAYO que irá tomar e de quantos tratamentos irá precisar.

O seu médico irá analisar o seu sangue para determinados efeitos indesejáveis durante o tratamento.

Se faltar a uma consulta

Entre em contacto com o seu médico assim que possível para agendar outra consulta. É muito importante que não falhe nenhuma dose deste medicamento.

Se parar de lhe ser administrado LIBTAYO

Não interrompa o tratamento com LIBTAYO, a menos que tenha falado sobre isso com o seu médico. Isto porque interromper o tratamento pode parar o efeito do medicamento.

Cartão do doente

A informação que consta neste Folheto Informativo pode ser encontrada no Cartão do doente que lhe foi fornecido pelo seu médico. É importante que guarde este Cartão do doente e o mostre ao seu parceiro/parceira ou prestadores de cuidados.

Se tiver quaisquer perguntas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico irá discutir estes efeitos indesejáveis consigo e irá explicar-lhe os riscos e os benefícios do tratamento.

LIBTAYO atua no sistema imunitário e pode causar inflamação no seu organismo (consultar as condições listadas na secção 2 “Efeitos indesejáveis a ter em atenção”). A inflamação pode causar lesões graves no seu organismo e pode necessitar de tratamento ou exigir que seja interrompido o tratamento com LIBTAYO. Algumas condições inflamatórias podem também causar a morte.

Procure cuidados médicos urgentes se sentir qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas, ou se estes se agravarem:

- **Problemas de pele**, tais como, erupção da pele ou prurido, formação de bolhas na pele ou úlceras na boca ou outras membranas mucosas.
- **Problemas pulmonares (pneumonite)**, tais como, tosse nova ou pior, ficar com falta de ar ou com dor torácica.
- **Problemas intestinais (colite)**, tais como, diarreia frequente, muitas vezes com sangue ou muco, mais movimentos intestinais do que o habitual, fezes negras ou cor de alcatrão e dor grave ou sensibilidade ao toque no estômago (abdómen).
- **Problemas de fígado (hepatite)**, tais como, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, náuseas ou vômitos graves, dor no lado direito do estômago (abdómen), sensação de sonolência, urina escura (cor de chá), hemorragia ou sofrer hematomas mais facilmente do que o normal e sentir menos apetite do que o habitual.
- **Problemas das glândulas hormonais**, tais como, dor de cabeça que não passa ou dores de cabeça pouco habituais, batimento cardíaco rápido, aumento da quantidade de suor, sentir mais frio ou calor do que o habitual, cansaço extremo, tonturas ou desmaios, ganho de peso ou perda de peso, sentir mais apetite ou mais sede do que o normal, perda de cabelo, prisão de ventre, a

sua voz fica mais profunda, tensão arterial muito baixa, urinar com mais frequência do que é habitual, náuseas ou vômitos, dor de estômago (abdômen), alterações no humor ou comportamento (tais como, diminuição do apetite sexual, sensação de irritabilidade ou de esquecimento).

- **Sintomas de diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética** tais como sentir-se com mais apetite ou sede do que o normal, necessidade de urinar com mais frequência, perda de peso, sensação de cansaço ou sensação de doença, dor de estômago, respiração rápida e profunda, confusão mental, sonolência anormal, hálito com cheiro doce, um sabor doce ou metálico na boca ou um odor diferente do suor ou urina.
- **Problemas renais (nefrite e insuficiência renal)**, tais como, urinar com menos frequência do que o habitual, urinar sangue, tornozelos inchados e sentir menos apetite do que o normal.
- **Reações associadas a perfusão (por vezes podem ser graves ou fatais)**, tais como, arrepios, tremores ou febre, prurido ou erupção da pele, afrontamento ou rosto inchado, sentir falta de ar ou pieira, sensação de tonturas ou sensação de desmaio ou dor nas costas ou pescoço, náuseas, vômitos ou dor abdominal.
- **Problemas noutras partes do corpo**, tais como:
 - **Problemas do sistema nervoso** tais como dor de cabeça ou pescoço rígido, febre, sensação de cansaço ou fraqueza, arrepios, vômitos, confusão, problemas de memória ou sonolência, convulsões, ver ou ouvir coisas que não existem (alucinações), fraqueza muscular grave, formigueiro, dormência, fraqueza ou dor ardente nos braços ou pernas, paralisia nas extremidades
 - **Problemas musculares e articulares** tais como dor ou inchaço nas articulações, dor muscular, fraqueza ou rigidez
 - **Problemas da visão** tais como alterações na visão, dor nos olhos ou vermelhidão nos olhos, sensibilidade à luz
 - **Problemas cardíacos e circulatórios** tais como alterações nos batimentos cardíacos, bater rápido do coração, falhar um batimento ou sensação de palpitação, dor no peito, falta de ar
 - **Outros:** secura em muitas partes do corpo, da boca aos olhos, nariz, garganta e nas camadas superiores da pele, contusões na pele ou hemorragia, aumento do fígado e/ou baço, aumento dos gânglios linfáticos.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis em ensaios clínicos em doentes tratados com apenas cemiplimab:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- sensação de cansaço
- dor muscular ou dor óssea
- erupção da pele
- diarreia (fezes soltas)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos
- náuseas
- sensação de ter menos apetite
- comichão
- prisão de ventre
- tosse
- dor de estômago (dor abdominal)
- infeção das vias respiratórias superiores.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vômitos
- falta de ar
- febre
- infeção do trato urinário
- dor de cabeça
- inchaço (edema)

- problemas da glândula da tireoide (hipertireoidismo e hipotireoidismo)
- pressão arterial alta
- aumento das enzimas do fígado no sangue
- manchas de pele espessa, escamosa ou com crosta (queratose actínica)
- tosse, inflamação dos pulmões
- reações relacionadas com a perfusão
- inflamação do fígado
- inflamação dos intestinos (diarreia, mais movimentos intestinais do que é habitual, fezes negras ou escuras, sensibilidade ou dor intensa no estômago [abdómen])
- inflamação da boca
- teste de função renal anormal
- inflamação dos nervos causando formigueiro, adormecimento, fraqueza ou ardor nos braços ou pernas
- inflamação dos rins.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- dor nas articulações, inchaço, poliartrite e derrame articular
- nódulos negros na pele ou sangramento
- inflamação da tireoide
- inflamação do músculo cardíaco, que pode apresentar-se como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor torácica
- diminuição da secreção das hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais
- fraqueza muscular
- inflamação da glândula pituitária situada na base do cérebro
- inflamação do revestimento do coração
- secura em muitas partes do corpo, da boca aos olhos, nariz, garganta e camadas superiores da pele
- inflamação dos músculos, que pode incluir dor ou fraqueza muscular (miosite) e pode estar associada a uma erupção na pele (dermatomiosite)
- inflamação do revestimento do estômago
- dor ou rigidez muscular (polimialgia reumática)
- Inflamação do pâncreas (pancreatite). Os sinais e sintomas podem incluir dor de estômago (dor abdominal), náuseas e vômitos.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- inflamação das membranas do cérebro e da espinal medula, que pode ser causada por infeção
- diabetes tipo 1 que pode incluir sentir mais apetite ou sede do que o habitual, precisar de urinar com mais frequência, perda de peso e cansaço ou cetoacidose diabética
- dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; inflamação, visão turva, desconforto por sensibilidade à luz (uveíte e queratite)
- uma inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades
- uma condição na qual os músculos se tornam mais fracos e se cansam facilmente, dor muscular

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados (frequência desconhecida):

- rejeição de órgãos transplantados
- inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir precisar de urinar com mais frequência e/ou com dor, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior da barriga
- linfocitose hemofagocítica. Uma doença na qual o seu sistema imunitário produz demasiadas células normais de combate a infeções, chamadas histiócitos e linfócitos. Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção da pele, aumento dos gânglios linfáticos, problemas respiratórios, nódulos negros com facilidade, problemas renais e cardíacos
- Doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- Falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática)

exócrina).

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis em ensaios clínicos em doentes tratados com cemiplimab em combinação com quimioterapia:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos
- queda de cabelo
- dor muscular ou dor óssea
- náuseas
- sensação de cansaço
- inflamação dos nervos causando formigueiro, adormecimento, fraqueza ou ardor nos braços
- nível de açúcar elevado no sangue
- sensação de ter menos apetite
- aumento das enzimas do fígado no sangue
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos)
- prisão de ventre
- diminuição do número de plaquetas
- falta de ar
- erupção da pele
- vômitos
- perda de peso
- dificuldades em dormir
- diarreia (fezes soltas)
- baixos níveis no sangue de uma proteína chamada ‘albumina’.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- teste de função renal anormal
- problemas da glândula da tiroide (hipertiroidismo e hipotiroidismo)
- tosse, inflamação dos pulmões
- comichão
- inflamação dos rins
- inflamação dos intestinos (diarreia, mais movimentos intestinais do que é habitual, fezes negras ou escuras, sensibilidade ou dor intensa no estômago [abdómen])
- dor nas articulações, inchaço, poliartrite e derrame articular.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- inflamação da tiroide
- reações relacionadas com a perfusão
- diabetes tipo 1 que pode incluir sentir mais apetite ou sede do que o habitual, precisar de urinar com mais frequência, perda de peso e sensação de cansaço.

Outros efeitos secundários notificados (frequência desconhecida):

- Doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- Falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LIBTAYO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

De um ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser imediatamente utilizada. Caso a solução diluída não seja imediatamente administrada, os tempos de conservação em utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador.

A estabilidade física e química em utilização foi demonstrada da seguinte forma:

- à temperatura ambiente até 25 °C por um período não superior a 8 horas desde o momento de preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão.
Ou
- sob refrigeração de 2 °C a 8 °C por um período não superior a 10 dias a partir do momento da preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão. Permita que a solução diluída fique à temperatura ambiente antes da administração.

Não conserve qualquer parte não utilizada da solução para perfusão para reutilização. Nenhuma parte não utilizada da solução para perfusão deverá ser reutilizada e deve ser eliminada em conformidade com os requisitos locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LIBTAYO

A substância ativa é cemiplimab:

- Um ml de concentrado contém 50 mg de cemiplimab.
- Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de cemiplimab em 7 ml de concentrado.

Os outros componentes são L-Histidina, monoclórato de L-Histidina monohidratada, L-prolina, sacarose, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de LIBTAYO e conteúdo da embalagem

LIBTAYO concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é fornecido como uma solução estéril translúcida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela-pálida que pode conter vestígios de partículas translúcidas a brancas.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis de vidro com 7 ml de concentrado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

One Warrington Place,

Dublin 2, D02 HH27

Irlanda

Fabricante

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Polska

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

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

Hrvatska

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

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Slovenija

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

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Slovenská republika

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

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Este folheto foi revisto pela última vez:

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização

Preparação

- Inspeccionar visualmente o medicamento para partículas de matéria e descoloração antes da administração. LIBTAYO é uma solução translúcida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela-pálida que pode conter vestígios de partículas translúcidas a brancas.
- Elimine o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, apresentar descoloração ou contiver partículas estranhas que não vestígios de partículas translúcidas a brancas.
- Não agite o frasco.
- Retire 7 ml (350 mg) do frasco para injetáveis de LIBTAYO e transfira para um saco para perfusão intravenosa contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) em solução injetável ou glucose 50 mg/ml (5%) em solução injetável. Misture a solução diluída por inversão ligeira. Não agite a solução. A concentração final da solução diluída deve ser entre 1 mg/ml a 20 mg/ml. Utilize 2 frascos para injetáveis para doses de 700 mg.
- LIBTAYO é apenas para uma única utilização. Elimine qualquer medicamento não utilizado ou resíduos de acordo com as exigências locais.

Conservação da solução diluída

LIBTAYO não contém um conservante.

De um ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser imediatamente utilizada. Caso a solução diluída não seja imediatamente administrada, os tempos de conservação em utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador.

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada da seguinte forma:

- à temperatura ambiente até 25 °C, nunca mais de 8 horas após o momento da preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão.
Ou
- no frio entre 2 °C e 8 °C durante um período nunca superior a 10 dias desde o momento da preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão. Permita que a solução diluída atinja a temperatura ambiente antes da administração.

Não congelar.

Administração

- LIBTAYO destina-se a utilização intravenosa. É administrado por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos através de uma linha intravenosa que contenha um filtro estéril, não pirogénico, de baixa ligação proteica, em linha ou complementar (porosidade de 0,2 micron a 5 micron).
- Não coadministrar outros medicamentos através do mesmo cateter de perfusão.