

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIBTAYO 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 50 mg cemiplimab.

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg cemiplimab i 7 ml.

Cemiplimab produceras med rekombinant DNA-teknik i cellkultursuspension från kinesiska hamsterovarier (CHO).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 7 ml injektionsflaska innehåller 105 mg L-prolin och 14 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till lätt opalskimrande, färglös till ljusgul lösning med pH 6,0 och en osmolalitet på 300-360 mmol/kg. Lösningen kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar i en injektionsflaska för engångsbruk.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kutan skivepitelcancer

LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer (mCSCC eller laCSCC) som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning.

LIBTAYO som monoterapi är avsett för adjuvant behandling av vuxna patienter med kutan skivepitelcancer (CSCC) med hög risk för recidiv efter kirurgi och strålning (se avsnitt 5.1 för urvalskriterier).

Basalcellscancer

LIBTAYO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad basalcellscancer (laBCC eller mBCC) vars sjukdom har progredierat medan de stått på hämmare av Hedgehog-signalvägen (HHI) eller som inte tolererar denna typ av läkemedel.

Icke-småcellig lungcancer

LIBTAYO som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uttrycker PD-L1 ($i \geq 50$ % av tumörcellerna), utan EGFR-, ALK- eller ROS1-avvikelse och som har:

- lokalt avancerad NSCLC som inte är lämplig för definitiv kemostrålbehandling eller
- metastaserad NSCLC.

LIBTAYO i kombination med platinabaserad kemoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uttrycker PD-L1 ($\geq 1\%$ av tumörcellerna), utan EGFR-, ALK- eller ROS1-avvikelser och som har:

- lokalt avancerad NSCLC som inte är lämplig för definitiv kemostrålbehandling eller
- metastaserad NSCLC.

Livmoderhalscancer

LIBTAYO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller metastaserad livmoderhalscancer och sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla cancer.

PD-L1-testning av patienter med NSCLC

Patienter med NSCLC ska utvärderas för behandling baserat på tumöruttrycket av PD-L1 bekräftat med ett validerat test (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos

Lokalt avancerad eller metastaserande CSCC, NSCLC och BCC samt recidiverande eller metastaserande livmoderhalscancer

Rekommenderad dos är 350 mg var tredje vecka givet som en intravenös infusion under 30 minuter.

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet ses.

Adjuvant behandling av högrisk-CSCC

Rekommenderad dos av cemiplimab givet som en intravenös infusion under 30 minuter är:

- 350 mg var tredje vecka i 12 veckor följt av 700 mg var sjätte vecka, eller
- 350 mg var tredje vecka.

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomsrecidiv, oacceptabel toxicitet eller upp till totalt 48 veckors behandling.

Dosjusteringar

Inga dosminskningar rekommenderas. Doseringen kan behöva skjutas upp eller avbrytas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Rekommenderade justeringar för att hantera biverkningar ges i tabell 1.

Detaljerade riktlinjer för hantering av immunmedierade biverkningar ges i tabell 1 (se även avsnitten 4.4 och 4.8).

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar

Biverkning ^a	Svårighetsgrad ^b	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
Immunmedierade biverkningar			
Pneumonit	Grad 2	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.

		Återinsätt LIBTAYO om pneumoniten förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande.	
	Grad 3 eller 4 eller återkommande grad 2	Sätt ut permanent.	Startdos på 2-4 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
Kolit	Grad 2 eller 3	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om kolit eller diarré förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande.	
	Grad 4 eller återkommande grad 3	Sätt ut permanent.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
Hepatit	Grad 2 med ASAT eller ALAT > 3 och ≤ 5 x ULN eller totalt bilirubin $> 1,5$ och ≤ 3 x ULN	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
		Återinsätt LIBTAYO om hepatiten förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande eller när ASAT och ALAT når baslinjen efter fullbordad nedtrappning av kortikosteroiden.	
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 x ULN eller totalt bilirubin > 3 x ULN	Sätt ut permanent.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
Hypotyreos	Grad 3 eller 4	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Påbörja lämplig tyreoidhormonbehandling.
		Återinsätt LIBTAYO när hypotyreosen återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt.	
Hypertyreos	Grad 3 eller 4	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Påbörja symtomatisk behandling.
		Återinsätt LIBTAYO när hypertyreosen återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt.	
Tyreoidit	Grad 3- 4	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Påbörja symtomatisk behandling.
		Återinsätt LIBTAYO när tyreoiditen återgår till grad 0-1 eller är kliniskt stabil i övrigt.	
Hypofysit	Grad 2-4	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning och hormonersättning som kliniskt indicerat.
		Återinsätt LIBTAYO om hypofysiten förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt.	

Binjurebarksvikt	Grad 2-4	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning och hormonersättning som kliniskt indicerat.
		Återinsätt LIBTAYO om binjurebarksvikten förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt.	
Diabetes mellitus typ 1	Grad 3 eller 4 (hyperglykemi)	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Påbörja behandling med antihyperglykemiska läkemedel som kliniskt indicerat.
		Återinsätt LIBTAYO när diabetes mellitus återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt.	
Hudbiverkningar	Grad 2 som varar längre än 1 vecka, grad 3 eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
		Återinsätt LIBTAYO om hudbiverkningarna förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande.	
	Grad 4 eller bekräftad SJS eller TEN	Sätt ut permanent.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
Immunmedierade hudreaktioner eller andra immunmedierade biverkningar hos patienter som tidigare behandlats med idelalisib	Grad 2	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Påbörja behandling omedelbart, inklusive 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
		Återinsätt LIBTAYO om hudreaktionerna eller andra immunmedierade biverkningar förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande.	
	Grad 3 eller 4 (frånsett endokrinopati) eller återkommande grad 2	Sätt ut permanent.	Påbörja behandling omedelbart, inklusive 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
Nefrit med nedsatt njurfunktion	Grad 2 ökat kreatinin	Gör uppehåll med LIBTAYO.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
		Återinsätt LIBTAYO om nefriten förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande.	
	Grad 3 eller 4 ökat kreatinin	Sätt ut permanent.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning.
Övriga immunmedierade biverkningar (inklusive men inte begränsat till paraneoplastisk encefalomyelit, meningit, myosit, avstötning av transplanterat organ, graft-versus-host-sjukdom, Guillain-	Grad 2 eller 3 baserat på typ av reaktion	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja symtomatisk behandling inklusive startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande som kliniskt indicerat, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om övriga immunmedierade biverkningar förbättras och stannar på grad 0-1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	– Grad 3 baserat på typ av reaktion eller grad 4 (frånsett	Sätt ut permanent.	Startdos på 1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande som kliniskt indicerat, därefter nedtrappning.

Barres syndrom, inflammation i centrala nervsystemet, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati, encefalit, myasthenia gravis, perifer neuropati, myokardit, perikardit, immun trombocytopeni, vaskulit, artralgi, artrit, muskelsvaghet, myalgi, polymyalgia reumatika, Sjögrens syndrom, klåda, keratit, immunmedierad gastrit, stomatit och hemofagocyterande lymfocytos	endokrinopati) – Grad 3 eller 4 neurologisk toxicitet – Grad 3 eller 4 myokardit eller perikardit – Bekräftad hemofagocyterande lymfocytos – Återkommande immunmedierad biverkning av grad 3 – Bestående immunmedierad biverkning av grad 2 eller 3, som varar 12 veckor eller längre (frånsett endokrinopati) – Ej möjligt att minska kortikosteroiddosen av prednison eller motsvarande, till 10 mg eller mindre per dag inom 12 veckor		
Infusionsrelaterade reaktioner^a			
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2 Grad 3 eller 4	Avbryt eller minska hastigheten på infusionen. Sätt ut permanent.	Påbörja symtomatisk behandling.

ALAT: alaninaminotransferas; ASAT: aspartataminotransferas; ULN: övre normalgränsen.

a. Se även avsnitten 4.4 och 4.8.

b. Toxicitet ska graderas enligt gällande version av "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE).

Patientkort

Alla som förskriver LIBTAYO ska känna till utbildningsmaterialet, informera patienterna om patientkortet och förklara vad de ska göra om de får immunmedierade biverkningar eller infusionsrelaterade reaktioner. Läkaren ska ge ett patientkort till varje patient.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för LIBTAYO för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter. Cemiplimab-exponeringen är liknande för alla åldersgrupper (se avsnitten 5.1 och 5.2). Det finns begränsad mängd data från användningen av cemiplimab som monoterapi hos patienter ≥ 75 år.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av LIBTAYO rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns begränsad mängd data från användningen av LIBTAYO hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion CLcr 15-29 ml/min (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. LIBTAYO har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Det finns inte tillräckligt med data från patienter med svårt nedsatt leverfunktion för att kunna ge dosrekommendationer (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

LIBTAYO är avsett för intravenös användning. Det administreras som infusion under 30 minuter genom en intravenös infart med invändigt eller utvändigt, icke-pyrogen sterilt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-5 µm).

Andra läkemedel får inte ges samtidigt genom samma infusionsinfart.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Immunmedierade biverkningar

Allvarliga och dödliga immunmedierade biverkningar har setts med cemiplimab (se avsnitten 4.2 och 4.8). Dessa immunmedierade reaktioner kan påverka alla organsystem. Immunmedierade reaktioner kan uppstå när som helst under behandlingen med cemiplimab, men de kan också uppstå efter att behandlingen avslutats.

Riktlinjerna för immunmedierade biverkningar gäller cemiplimab både när det ges som monoterapi och i kombination med kemoterapi.

Immunmedierade biverkningar som påverkar mer än ett organsystem kan uppstå samtidigt, såsom myosit och myokardit eller myasthenia gravis hos patienter som behandlas med cemiplimab eller andra PD-1/PD-L1-hämmare.

Övervaka patienter för tecken och symtom på immunmedierade biverkningar. Immunmedierade biverkningar ska hanteras genom att dosjustera cemiplimab, hormonesättningsbehandlingar (om kliniskt motiverat) och kortikosteroider. Vid misstänkta immunmedierade biverkningar ska patienten utvärderas för att bekräfta om det är en immunmedierad biverkning och för att utesluta andra orsaker, inklusive infektion. Beroende på svårighetsgraden av biverkningen ska cemiplimabbehandlingen avbrytas tillfälligt eller permanent (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med redan förekommande autoimmun sjukdom, antyder data från observationsstudier att risken för immunmedierade biverkningar efter terapi med immuncheckpointhämmare kan öka, jämfört med risken hos patienter utan redan förekommande autoimmun sjukdom. Dessutom förekom frekventa skov av den redan förekommande autoimmuna sjukdomen, där majoriteten dock var lindriga och hanterbara.

Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive dödsfall, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit och andra orsaker än immunmedierad pneumonit ska uteslutas. Patienter med misstänkt pneumonit ska utvärderas med röntgen efter behov baserat på klinisk utvärdering och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunmedierad kolit

Immunmedierad diarré eller kolit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på diarré eller kolit, och hanteras genom dosjustering av cemiplimab, läkemedel mot diarré och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive dödsfall, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende avvikande levervärden före och med jämna mellanrum under behandlingen efter behov baserat på klinisk utvärdering och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunmedierade endokrinopatier

Immunmedierade endokrinopatier, definierade som endokrinopatier i behov av akut behandling och utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8).

Tyreoidesjukdomar (hypotyreos/hypertyreos/tyreoidit)

Immunmedierade tyreoidesjukdomar har observerats hos patienter som fått cemiplimab. Tyreoidit kan förekomma med eller utan förändringar av tyreoidfunktion. Hypotyreos kan följa på hypertyreos. Tyreoidesjukdomar kan uppkomma när som helst under behandlingen. Patienterna ska övervakas avseende förändringar i tyreoidfunktion före behandlingsstart och med jämna mellanrum under behandlingen efter behov baserat på klinisk utvärdering (se avsnitt 4.8). Patienterna bör hanteras med hormonsättningsbehandling (om kliniskt motiverat) och dosjustering av cemiplimab. Hypertyreos ska behandlas enligt standardvård (se avsnitt 4.2).

Hypofysit

Immunmedierad hypofysit har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hypofysit och hanteras genom dosjustering av cemiplimab, kortikosteroider och hormonsättning som kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Binjurebarksvikt

Binjurebarksvikt har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på binjurebarksvikt under och efter behandling och hanteras genom dosjustering av cemiplimab, kortikosteroider och hormonsättning som kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Diabetes mellitus typ 1

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1, inklusive diabetesketoacidosis, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende hyperglykemi och tecken och symtom på diabetes efter behov utifrån klinisk utvärdering och hanteras med orala diabetesläkemedel eller insulin och genom dosjustering av cemiplimab (se avsnitt 4.2).

Immunmedierade hudbiverkningar

Immunmedierade hudbiverkningar, som definieras genom behov av systemisk kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, till exempel allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (ibland med dödlig utgång) samt andra hudbiverkningar, som utslag, erythema multiforme, pemfigoid, har rapporterats i

samband med cemiplimabbehandling (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas avseende misstänkta allvarliga hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. Patienterna hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2). För symtom eller tecken på SJS eller TEN, remittera patienten till specialiserad vård för utvärdering och behandling och hantera patienten med dosjustering (se avsnitt 4.2)

Fall av SJS, dödlig TEN och stomatit har inträffat efter en dos cemiplimab till patienter som tidigare exponerats för idelalisib, och som ingick i en klinisk prövning där cemiplimab utvärderades för non-Hodgkins lymfom och som nyligen exponerats för sulfainnehållande antibiotika (se avsnitt 4.8). Patienterna ska hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider enligt ovan (se avsnitt 4.2).

Immunmedierad nefrit

Immunmedierad nefrit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive ett fall med dödlig utgång, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Övervaka patienter för förändringar i njurfunktion. Patienterna ska hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Andra immunmedierade biverkningar

Andra dödliga och livshotande immunmedierade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med cemiplimab, inklusive paraneoplastisk encefalomyelit, meningit, myosit, myokardit och pankreatit (se avsnitt 4.8 för övriga immunmedierade biverkningar).

Icke-infektiös cystit har rapporterats med andra PD-1/PD-L1-hämmare.

Utvärdera misstänkta immunmedierade biverkningar för att utesluta andra orsaker. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på immunmedierade reaktioner och hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider som kliniskt indicerat (se avsnitten 4.2 och 4.8).

Avstötning av transplanterat organ har efter godkännande för försäljning rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Behandling med cemiplimab kan öka risken för avstötning hos mottagare av organtransplantat. Fördelarna med cemiplimabbehandling bör vägas mot riskerna för avstötning hos dessa patienter. Fall av graft-versus-host-sjukdom har efter godkännande för försäljning rapporterats hos patienter som behandlats med andra PD-1/PD-L1-hämmare i samband med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation.

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) har rapporterats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på HLH. Om HLH bekräftas ska administreringen av cemiplimab avbrytas och behandling av HLH påbörjas (se avsnitt 4.2).

Infusionsrelaterade reaktioner

Cemiplimab kan orsaka svåra eller livshotande infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider. Cemiplimabbehandling ska avbrytas eller infusionshastigheten sänkas vid lindriga eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner. Vid svåra (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och cemiplimabbehandlingen avslutas permanent (se avsnitt 4.2).

Patientgrupper som exkluderats från kliniska prövningar

Patienter som hade aktiva infektioner, nedsatt immunförsvar, tidigare autoimmuna sjukdomar, ECOG-prestationsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group, Performance Status – ECOG PS) ≥ 2 eller tidigare interstitiell lungsjukdom i anamnesen var inte inkluderade. För en fullständig förteckning över patienter som exkluderats från kliniska studier, se avsnitt 5.1.

Eftersom data saknas ska cemiplimab användas med försiktighet hos dessa patientgrupper, efter noga övervägande av nytta-risk-balansen för patienten.

Hjälpämnen

Varje 7 ml injektionsflaska innehåller 105 mg L-prolin och 14 mg polysorbat 80.

L-prolin kan vara skadligt för patienter med hyperprolinemi typ I eller typ II.

Detta läkemedel innehåller polysorbat 80, som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska (PK) läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med cemiplimab.

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva medel före behandlingsstart ska undvikas, förutom fysiologiska doser med systemisk kortikosteroid (≤ 10 mg prednison/dag eller motsvarande), på grund av risken för farmakodynamiska interaktioner med och effekten av cemiplimab. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel kan dock användas efter att cemiplimabbehandlingen påbörjats för att behandla immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med cemiplimab och under minst 4 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionsstudier i djur har inte utförts med cemiplimab. Det finns inga data från användningen av cemiplimab hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat att hämning av PD-1/PD-L1-signalvägen kan leda till ökad risk för immunmedierad avstötning av fostret och orsaka fosterdöd (se avsnitt 5.3).

Det är känt att humant immunglobulin G4 (IgG4) passerar placentabariären och därför kan cemiplimab, som är en IgG4, överföras från modern till fostret. Cemiplimab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder ett effektivt preventivmedel, såvida inte de kliniska fördelarna anses överväga potentiella risker.

Amning

Det är okänt om cemiplimab utsöndras i bröstmjölks. Eftersom det är känt att antikroppar (inklusive IgG4) kan utsöndras i bröstmjölks kan en risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas.

Om en ammande kvinna beslutar sig för att behandlas med cemiplimab, ska hon instrueras att avbryta amningen under behandlingen med cemiplimab och i minst 4 månader efter sista dosen.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av cemiplimab på fertilitet. Inga effekter på fertilitet hos könsmogna cynomolgusapor observerades i hon- och hanapornas reproduktionsorgan i en 3-månaders fertilitetsstudie med upprepade dosering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cemiplimab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats i samband med cemiplimabbehandling (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immunmedierade biverkningar kan uppstå med cemiplimab. De flesta av dessa, även allvarliga reaktioner, avtog efter insättning av lämplig läkemedelsbehandling eller utsättning av cemiplimab (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan).

Cemiplimab som monoterapi

Säkerheten för cemiplimab som monoterapi har utvärderats hos 1 281 patienter med avancerade solida tumörer som fick cemiplimab monoterapi i fem kliniska studier. Mediandurationen av exponering för cemiplimab var 28 veckor (intervall: 2 dagar till 144 veckor).

Immunmedierade biverkningar inträffade hos 21 % av patienterna som fick cemiplimab i kliniska prövningar, inklusive grad 5 (0,3 %), grad 4 (0,6 %), grad 3 (5,7 %) och grad 2 (11,2 %). Immunmedierade biverkningar ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 4,6 % av patienterna. De vanligaste immunmedierade biverkningarna var hypotyreos (6,8 %), hypertyreos (3,0 %), immunmedierad pneumonit (2,6 %), immunmedierad hepatit (2,4 %), immunmedierad kolit (2,0 %) och immunmedierade hudbiverkningar (1,9 %) (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan samt avsnitten 4.4 och 4.2).

Biverkningarna var allvarliga hos 32,4 % av patienterna.

Biverkningarna ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 9,4 % av patienterna.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), till exempel Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med cemiplimabbehandling (se avsnitt 4.4).

Cemiplimab vid adjuvant behandling av CSCC

Säkerheten för cemiplimab som monoterapi vid adjuvant behandling av patienter med CSCC med hög risk för recidiv utvärderades hos 205 patienter i C-POST-studien. Mediandurationen av exponering var 47,9 veckor (intervall: 3 veckor till 52 veckor) i cemiplimabgruppen.

Säkerhetsprofilen för cemiplimab vid adjuvant behandling i C-POST-studien överensstämmer med den kända säkerhetsprofilen för cemiplimab som monoterapi vid avancerade cancersjukdomar. I C-POST-studien var incidensen av immunmedierade biverkningar av cemiplimab som monoterapi 22,9 % jämfört med 20,8 % i monoterapipopulationen med avancerade solida maligniteter.

Biverkningarna var allvarliga hos 17,6 % av patienterna.

Biverkningar ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 9,8 % av patienterna.

Cemiplimab i kombination med platinabaserad kemoterapi

Säkerheten för cemiplimab i kombination med platinabaserad kemoterapi har utvärderats i en klinisk studie hos 465 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Mediandurationen av exponering var 38,5 veckor (10 dagar till 102,6 veckor) i gruppen som fick cemiplimab och kemoterapi och 21,3 veckor (4 dagar till 95 veckor) i gruppen som fick kemoterapi.

Immunmedierade biverkningar inträffade hos 18,9 % av patienterna, inklusive grad 5 (0,3 %), grad 3 (2,6 %) och grad 2 (7,4 %). Immunmedierade biverkningar ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 1,0 % av patienterna. De vanligaste immunmedierade biverkningarna var hypotyreos (7,7 %), hypertyreos (5,1 %), förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blodet (4,2 %), immunmedierad hudreaktion (1,9 %), immunmedierad pneumonit (1,9 %) och minskat tyreoidastimulerande hormon i blodet (1,6 %) (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan samt avsnitten 4.4 och 4.2).

Biverkningarna var allvarliga hos 25,3 % av patienterna.

Biverkningar ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 5,1 % av patienterna.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 2 visar incidensen av biverkningar i säkerhetsdatasetet för monoterapi och hos patienter som behandlats med cemiplimab i kombination med kemoterapi. Biverkningar klassificeras enligt frekvens och organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar som är kända för att förekomma när cemiplimab eller komponenterna i kombinationsbehandlingen ges var för sig, kan även förekomma under kombinationsbehandling med dessa läkemedel.

Tabell 2: Tabell över biverkningar hos patienter som behandlats med cemiplimab som monoterapi och cemiplimab i kombination med kemoterapi

	Cemiplimab som monoterapi			Cemiplimab i kombination med kemoterapi		
Organsystem Föredragen term	Alla grader %		Grad 3-5 (%)	Alla grader %		Grad 3-5 (%)
Infektioner och infestationer						
Övre luftvägsinfektion ^a	Mycket vanliga	10,9	0,4			
Urinvägsinfektion ^b	Vanliga	8,4	2,3			
Blodet och lymfsystemet						
Anemi	Mycket vanliga	15,0	5,2	Mycket vanliga	43,6	9,9
Neutropeni				Mycket vanliga	15,4	5,8
Trombocytopeni				Mycket vanliga	13,1	2,6
Hemofagocyterande lymfohistiocytos ^d	Ingen känd frekvens	--	--			
Immunsystemsjukdomar						
Infusionsrelaterade reaktioner	Vanliga	3,3	$< 0,1$	Mindre vanliga	0,3	0
Trombocytopeni ^c	Mindre vanliga	0,9	0			
Sjögrens syndrom	Mindre vanliga	0,2	0			
Avstötning av transplanterat organ ^d	Ingen känd frekvens	--	--			
Endokrina systemet						
Hypotyreos ^e	Vanliga	6,8	$< 0,1$	Vanliga	7,7	0,3
Hypertyreos	Vanliga	3,0	$< 0,1$	Vanliga	5,1	0
Tyreoidit ^f	Mindre vanliga	0,6	0	Mindre vanliga	0,6	0
Hypofysit ^g	Mindre vanliga	0,5	0,2			
Binjurebarksvikt	Mindre vanliga	0,5	0,5			
Diabetes mellitus typ 1 ^h	Sällsynta	$< 0,1$	$< 0,1$	Mindre vanliga	0,3	0
Centrala och perifera nervsystemet						
Huvudvärk	Vanliga	8,0	0,3			
Perifer neuropati ⁱ	Vanliga	1,3	$< 0,1$	Mycket vanliga	21,2	0
Meningit ^j	Sällsynta	$< 0,1$	$< 0,1$			
Encefalit	Sällsynta	$< 0,1$	$< 0,1$			
Myasthenia gravis	Sällsynta	$< 0,1$	0			
Paraneoplastisk encefalomyelit	Sällsynta	$< 0,1$	$< 0,1$			
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati	Sällsynta	$< 0,1$	0			
Ögon						
Keratit	Sällsynta	$< 0,1$	0			
Uveit	Sällsynta	$< 0,1$	$< 0,1$			
Hjärtsjukdomar						
Myokardit ^k	Mindre vanliga	0,5	0,3			
Perikardit ^l	Mindre vanliga	0,3	0,2			

Vaskulära sjukdomar						
Hypertoni ^m	Vanliga	5,7	2,6			
Metabolism och nutrition						
Minskad aptit	Mycket vanliga	13,0	0,6	Mycket vanliga	17,0	1,0
Hyperglykemi				Mycket vanliga	17,6	1,9
Hypoalbuminemi				Mycket vanliga	10,3	0,6
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar						
Hosta ⁿ	Mycket vanliga	10,8	0,2			
Dyspné ^o	Vanliga	9,7	1,2	Mycket vanliga	12,8	2,2
Pneumonit ^p	Vanliga	3,3	1,1	Vanliga	4,2	0,6
Magtarmkanalen						
Illamående	Mycket vanliga	14,7	0,2	Mycket vanliga	25,0	0
Diarré	Mycket vanliga	16,3	0,7	Mycket vanliga	10,6	1,3
Förstoppning	Mycket vanliga	12,3	0,2	Mycket vanliga	13,8	0,3
Buksmärt ^a	Mycket vanliga	11,5	0,7			
Kräkningar	Vanliga	9,9	0,2	Mycket vanliga	12,2	0
Kolit ^f	Vanliga	2,0	0,8	Vanliga	1,0	0,3
Stomatit	Vanliga	1,8	< 0,1			
Gastrit ^s	Mindre vanliga	0,2	0			
Pankreatit ^t	Mindre vanliga	0,2	0,2			
Lever och gallvägar						
Hepatit ^u	Vanliga	2,7	1,8			
Psykiatriska sjukdomar						
Sömnlöshet				Mycket vanliga	10,9	0
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad						
Utslag ^v	Mycket vanliga	21,4	1,6	Mycket vanliga	12,5	1,3
Pruritus ^w	Mycket vanliga	12,7	0,2	Vanliga	3,5	0
Aktinisk keratos	Vanliga	3,7	0			
Alopeci				Mycket vanliga	36,9	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv						
Muskuloskeletal smärta ^x	Mycket vanliga	28,3	1,8	Mycket vanliga	26,9	1,3
Artrit ^y	Mindre vanliga	0,9	0,2	Vanliga	1,0	0
Myosit ^z	Mindre vanliga	0,3	< 0,1			
Muskelsvaghet	Mindre vanliga	0,2	0			
Polymyalgi reumatika	Mindre vanliga	0,2	0			
Njur- och urinvägssjukdomar						
Nefrit ^{aa}	Vanliga	1,2	0,2	Vanliga	2,6	0
Icke-infektiös cystit	Ingen känd frekvens	--	--			
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe						
Utmattning ^{bb}	Mycket vanliga	29,9	2,6	Mycket vanliga	23,4	3,8
Pyrexia ^{cc}	Vanliga	8,7	0,2			
Ödem ^{dd}	Vanliga	7,9	0,4			
Utredningar						
Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	4,6	0,5	Mycket vanliga	16,3	2,2
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	4,4	0,7	Mycket vanliga	14,7	0,3
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Vanliga	1,9	0,2	Vanliga	4,5	0
Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	1,6	0	Vanliga	8,7	0
Förhöjt tyreoidestimulerande hormon i blod	Mindre vanliga	0,8	0	Vanliga	4,2	0
Förhöjda transaminaser	Mindre vanliga	0,4	< 0,1			
Förhöjt bilirubin i blod	Mindre vanliga	0,4	< 0,1	Vanliga	1,6	0,3
Minskat tyreoidestimulerande hormon i blod	Sällsynta	<0,1	0	Vanliga	1,6	0
Viktninskning				Mycket vanliga	11,2	1,3
Förhöjt gamma-glutamyltransferas				Mindre vanliga	0,6	0,3

Version 4.03 av NCI CTCAE användes för att gradera toxicitet.

a. Övre luftvägsinfektion innefattar övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, sinuit, luftvägsinfektion, rinit, viral

- övre luftvägsinfektion, viral luftvägsinfektion, faryngit, laryngit, viral rinit, akut sinuit, tonsillit och trakeit.
- b. Urinvägsinfektion innefattar urinvägsinfektion, cystit, pyelonefrit, njurinfektion, akut pyelonefrit, urosepsis, bakteriell cystit, escherichia-urinvägsinfektion, pyelocystit, bakteriell urinvägsinfektion och pseudomonas-urinvägsinfektion.
 - c. Trombocytopeni innefattar trombocytopeni och immun trombocytopeni.
 - d. Biverkning efter godkännande för försäljning.
 - e. Hypotyreos inkluderar hypotyreos och immunmedierad hypotyreos.
 - f. Tyreoidit innefattar tyreoidit, autoimmun tyreoidit och immunmedierad tyreoidit.
 - g. Hypofysit inkluderar hypofysit och lymfocytisk hypofysit.
 - h. Diabetes mellitus typ 1 innefattar diabetesketoacidosis och diabetes mellitus typ 1.
 - i. Perifer neuropati innefattar perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, parestesi, polyneuropati, neurit och perifer motorisk neuropati.
 - j. Meningit innefattar aseptisk meningit.
 - k. Myokardit innefattar myokardit, autoimmun myokardit och immunmedierad myokardit.
 - l. Perikardit innefattar autoimmun perikardit och perikardit.
 - m. Hypertoni innefattar hypertoni och hypertensiv kris.
 - n. Hosta innefattar hosta, produktiv hosta och "baksnuva" (upper airway cough syndrome, UACS).
 - o. Dyspné innefattar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.
 - p. Pneumonit innefattar pneumonit, immunmedierad lungsjukdom, interstitiell lungsjukdom och lungfibros.
 - q. Buksmärta innefattar buksmärta, övre buksmärta, bukdistension, smärta i nedre delen av buken, obehagskänsla i buken och gastrointestinal smärta.
 - r. Kolit innefattar kolit, autoimmun kolit, enterokolit och immunmedierad enterokolit.
 - s. Gastrit innefattar gastrit och immunmedierad gastrit.
 - t. Pankreatit (akut pankreatit och immunmedierad pankreatit) observerades inte i de studier som ingick i gruppen för monoterapi (n = 1 281) och frekvensen är baserad på exponering hos patienter som behandlats i relevanta studier med cemiplimab som monoterapi.
 - u. Hepatit innefattar autoimmun hepatit, immunmedierad hepatit, hepatit, hepatotoxicitet, hyperbilirubinemi, hepatocellulär skada, leversvikt och onormal leverfunktion.
 - v. Utslag innefattar utslag, makulopapulöst utslag, dermatit, erytem, pruritiskt utslag, urtikaria, erytematöst utslag, bullös dermatit, acneiform dermatit, makulöst utslag, psoriasis, papulöst utslag, dyshidrotiskt eksem, pemfigoid, autoimmun dermatit, allergisk dermatit, atopisk dermatit, läkemedelsutslag, erythema nodosum, hudreaktion, hudtoxicitet, exfoliativ dermatit, generaliserad exfoliativ dermatit, psoriasisform dermatit, erythema multiforme, exfoliativt utslag, immunmedierad dermatit, lichen planus och parapsoriasis.
 - w. Pruritus innefattar pruritus och allergisk pruritus.
 - x. Muskuloskeletal smärta innefattar artralgi, ryggsmärta, smärta i extremitet, myalgi, nacksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal smärta, ryggradssmärta, muskuloskeletal stelhet och muskuloskeletal obehag.
 - y. Artrit innefattar artrit, polyartrit, autoimmun artrit och immunmedierad artrit.
 - z. Myosit innefattar myosit och dermatomyosit.
 - aa. Nefrit innefattar akut njurskada, nedsatt njurfunktion, immunmedierad nefrit, nefrit, njursvikt, tubulointerstitiell nefrit och toxisk nefropati.
 - bb. Utmattnings innefattar utmattnings, asteni och sjukdomskänsla.
 - cc. Pyrexia inkluderar pyrexia, hypertermi och hyperpyrexia.
 - dd. Ödem innefattar perifert ödem, ansiktsödem, perifer svullnad, ansiktssvullnad, lokaliserat ödem, generaliserat ödem och svullnad.

Beskrivning av utvalda biverkningar

De utvalda biverkningarna som beskrivs nedan baseras på säkerhetsdata från cemiplimab som monoterapi hos 1 281 patienter i kliniska studier.

Dessa utvalda biverkningar var likartade när cemiplimab administrerades som monoterapi hos patienter med avancerade solida maligniteter, som adjuvant monoterapi eller i kombination med kemoterapi.

Immunmedierade biverkningar (se avsnitten 4.2 och 4.4)

Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit inträffade hos 33 (2,6 %) av 1 281 patienter som fick cemiplimab varav 4 (0,3 %) patienter med immunmedierad pneumonit av grad 4, och 8 (0,6 %) patienter med

immunmedierad pneumonit av grad 3. Immunmedierad pneumonit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 17 (1,3 %) av 1 281 patienter. Bland de 33 patienterna med immunmedierad pneumonit var mediantiden till insjuknande 2,7 månader (intervall: 7 dagar till 22,2 månader) och mediandurationen för pneumonit var 1,1 månader (intervall: 5 dagar till 16,9 månader). Tjugosju av de 33 patienterna (81,8 %) fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 15 dagar (intervall: 1 dag till 5,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 20 (60,6 %) av 33 patienter tillfrisknat från pneumonit.

Immunmedierad kolit

Immunmedierad diarré eller kolit inträffade hos 25 (2,0 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 10 (0,8 %) med immunmedierad diarré eller kolit av grad 3. Immunmedierad diarré eller kolit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 5 (0,4 %) av 1 281 patienter. Bland de 25 patienterna med immunmedierad diarré eller kolit var mediantiden till insjuknande 3,8 månader (intervall: 1 dag till 16,6 månader) och mediandurationen för immunmedierad diarré eller kolit var 2,1 månader (intervall: 4 dagar till 26,8 månader). Nitton av de 25 patienterna (76,0 %) med immunmedierad diarré eller kolit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 22 dagar (intervall: 2 dagar till 5,2 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 14 (56,0 %) av de 25 patienterna blivit av med immunmedierad diarré eller kolit.

Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit inträffade hos 31 (2,4 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 1 (< 0,1 %) patient med immunmedierad hepatit av grad 5, 4 (0,3 %) patienter med grad 4 och 21 (1,6 %) patienter med grad 3. Immunmedierad hepatit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 18 (1,4 %) av 1 281 patienter. Bland de 31 patienterna med immunmedierad hepatit var mediantiden till insjuknande 2,8 månader (intervall: 7 dagar till 22,5 månader) och hepatitens medianduration var 2,3 månader (intervall: 5 dagar till 8,7 månader). Tjugosju av de 31 patienterna (87,1 %) med immunmedierad hepatit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 24 dagar (intervall: 2 dagar till 3,8 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 12 (38,7 %) av 31 patienter tillfrisknat från immunmedierad hepatit.

Immunmedierade endokrinopatier

Hypotyreos förekom hos 87 (6,8 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, inklusive 1 (< 0,1 %) patient med hypotyreos grad 3. Tre (0,2 %) av 1 281 patienter avbröt cemiplimabbehandlingen på grund av hypotyreos. Bland de 87 patienterna med hypotyreos var mediantiden till insjuknande 4,0 månader (intervall: 15 dagar till 18,9 månader) med en medianduration på 9,2 månader (intervall: 1 dag till 37,1 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 5 (5,7 %) av de 87 patienterna tillfrisknat från hypotyreos.

Hypertyreos förekom hos 39 (3,0 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 1 (< 0,1 %) patient med hypertyreos grad 3 och 11 (0,9 %) patienter med hypertyreos grad 2. Ingen patient behövde avbryta cemiplimabbehandlingen på grund av hypertyreos. Bland de 39 patienterna med hypertyreos var mediantiden till insjuknande 1,9 månader (intervall: 20 dagar till 23,8 månader) och mediandurationen var 1,9 månader (intervall: 9 dagar till 32,7 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 22 (56,4 %) av de 39 patienterna tillfrisknat från hypertyreos.

Tyreoidit förekom hos 8 (0,6 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, inklusive 4 (0,3 %) patienter med tyreoidit av grad 2. Ingen patient avbröt cemiplimab på grund av tyreoidit. Vid tiden för avslutad insamling av data hade 1 (12,5 %) av de 8 patienterna tillfrisknat från tyreoidit.

Binjurebarksvikt förekom hos 6 (0,5 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 6 (0,5 %) patienter med binjurebarksvikt av grad 3. En (< 0,1 %) av 1 281 patienter behövde permanent avbryta cemiplimabbehandlingen på grund av binjurebarksvikt. Bland de 6 patienterna med binjurebarksvikt var mediantiden till insjuknandet 7,5 månader (intervall: 4,2 månader till 18,3 månader) och mediandurationen var 2,9 månader (intervall: 22 dagar till 6,1 månader). Två av de 6 patienterna (33,3 %) fick höga doser av kortikosteroider. Vid tiden för avslutad insamling av data hade 1 (16,7 %) av de 6 patienterna tillfrisknat från binjurebarksvikt.

Immunmedierad hypofysit förekom hos 7 (0,5 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab inklusive 3 (0,2 %) patienter med immunmedierad hypofysit av grad 3. En (< 0,1 %) av 1 281 patienter avbröt behandlingen med cemiplimab på grund av hypofysit. Bland de 7 patienterna med hypofysit var mediantiden till debut 7,4 månader (intervall: 2,5 månader till 10,4 månader) med en medianduration på 2,7 månader (intervall 9 dagar till 34,9 månader). Tre av de 7 patienterna (42,9 %) fick höga doser av kortikosteroider. Vid tiden för avslutad insamling av data hade 1 (14,3 %) av de 7 patienterna tillfrisknat från hypofysit.

Diabetes mellitus typ 1 utan alternativ sjukdomsorsak förekom hos 1 (< 0,1 %) av 1 281 patienter (grad 4).

Immunmedierade hudbiverkningar

Immunmedierade hudbiverkningar förekom hos 24 (1,9 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 11 (0,9 %) patienter med immunmedierade hudbiverkningar av grad 3. Tre (0,2 %) av 1 281 patienter behövde permanent avbryta cemiplimabbehandlingen på grund av immunmedierade hudbiverkningar. Bland de 24 patienterna med immunmedierade hudbiverkningar var mediantiden till insjuknandet 2,0 månader (intervall: 2 dagar till 17,0 månader) och mediandurationen var 2,9 månader (intervall: 8 dagar till 38,8 månader). Sjuttion av 24 patienter (70,8 %) med immunmedierade hudbiverkningar fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 10 dagar (intervall: 1 dag till 2,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 17 (70,8 %) av 24 patienter tillfrisknat från hudbiverkningarna.

Immunmedierad nefrit

Immunmedierad nefrit förekom hos 9 (0,7 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (< 0,1 %) patient med immunmedierad nefrit av grad 5, och 1 (< 0,1 %) patient med immunmedierad nefrit av grad 3. Immunmedierad nefrit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 2 (0,2 %) av 1 281 patienter. Bland de 9 patienterna med immunmedierad nefrit var mediantiden till insjuknande 2,1 månader (intervall: 14 dagar till 12,5 månader) och mediandurationen var 1,5 månader (intervall: 9 dagar till 5,5 månader). Sex av de 9 patienterna (66,7 %) med immunmedierad nefrit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 18 dagar (intervall: 3 dagar till 1,3 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 7 (77,8 %) av de 9 patienterna tillfrisknat från immunmedierad nefrit.

Andra immunmedierade biverkningar

Följande kliniskt signifikanta, immunmedierade biverkningar förekom hos färre än 1 % (om inget annat anges) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab som monoterapi. Biverkningarna var av grad 3 eller lägre, om inget annat anges:

Centrala och perifera nervsystemet: aseptisk meningit, paraneoplastisk encefalomyelit (grad 5), kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati, encefalit, myasthenia gravis, perifer neuropati^a.

Hjärtsjukdomar: myokardit^b (grad 5), perikardit^c.

Immunsystemsjukdomar: immun trombocytopeni.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Artralgi (1,2 %), artrit^d, muskelsvaghet, myalgi, myosit^e (grad 4), polymyalgia reumatika, Sjögrens syndrom.

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad: klåda.

Ögon: keratit, uveit^f (grad 4).

Magtarmkanalen: stomatit, immunmedierad gastrit, pankreatit (grad 4).

a. Inklusive neurit, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati.

b. Inklusive autoimmun myokardit, immunmedierad myokardit och myokardit.

c. Inklusive autoimmun perikardit och perikardit.

d. Inklusive artrit, immunmedierad artrit, och polyartrit.

e. Inklusive myosit och dermatomyosit.

f. Rapporterat i kliniska studier utanför det sammanslagna datasetet.

Följande ytterligare immunmedierade biverkningar observerades hos patienter som fick en kombinationsterapi i kliniska studier: vaskulit, Guillain-Barrés syndrom, CNS-inflammation och meningit (grad 4), alla med frekvensen sällsynt.

Klasseffekter av immuncheckpointhämmare

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med andra immuncheckpointhämmare och kan eventuellt uppträda även vid användning av cemiplimab för behandling av celiaki, exokrin pankreasinsufficiens.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 94 (7,3 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab som monoterapi varav 2 (0,2 %) patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4. Infusionsrelaterade reaktioner ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 1 (< 0,1 %) av patienterna. Vanliga infusionsrelaterade reaktioner innefattar illamående, feber och kräkningar. Nittiotre av 94 (98,9 %) patienter återhämtade sig från de infusionsrelaterade reaktionerna vid tiden för avslutad insamling av data.

Immunogenicitet

Liksom med alla läkemedelsproteiner finns en risk att utveckla immunogenicitet mot cemiplimab. I kliniska studier med 1 029 patienter som behandlades med cemiplimab utvecklade 2,1 % av patienterna antikroppar i samband med behandlingen, varav cirka 0,3 % hade ett bestående immunsvar. Inga neutraliserande antikroppar observerades. Inga tecken sågs på förändrad farmakokinetik eller säkerhetsprofil med utveckling av anti-cemiplimab-antikroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienterna övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämpliga åtgärder ska vidtas för symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, PD-1/PD-L1 (Programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare, ATC-kod: L01FF06

Verkningsmekanism

Cemiplimab är en helt human, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonal antikropp, som binder till programmerad celldöd-1-receptorn (PD-1) och hämmar dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2. Bindning av PD-1 till liganderna PD-L1 och PD-L2, vilka uttrycks av antigenpresenterande celler och som även kan uttryckas av tumörceller och/eller andra celler i tumörens mikromiljö, resulterar i hämning av T-cellers funktion, inklusive proliferation, cytokinutsöndring och cytotoxisk aktivitet. Cemiplimab förstärker T-cellresponsen, inklusive anti-tumörresponsen, genom att blockera bindningen av PD-1 till liganderna PD-L1 och PD-L2.

Klinisk effekt och säkerhet

CSCC

Avancerad CSCC

Cemiplimabs effekt och säkerhet hos patienter med mCSCC (i lymfkörtlar eller distalt) eller laCSCC som inte var kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning, studerades i den kliniska studien R2810-ONC-1540 (studie 1540). Studie 1540 var en fas 2, öppen multicenterstudie som rekryterat 193 patienter med mCSCC eller laCSCC i grupp 1- 3 med en sammanslagen mediantid till uppföljning på totalt 15,7 månader. Medianuppföljningstiden var 18,5 månader för gruppen med mCSCC och dosering 3 mg/kg varannan vecka (grupp 1), 15,5 månader för gruppen med laCSCC med dosering 3 mg/kg varannan vecka (grupp 2) och 17,3 månader för gruppen med mCSCC med dosering 350 mg var tredje vecka (grupp 3). I en ytterligare kohort med 165 patienter med avancerad kutan skivepitelcancer (mCSCC och laCSCC) med dosering 350 mg var tredje vecka var medianuppföljningstiden 8,7 månader (grupp 6).

Patienter med något av följande var exkluderade: autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling med immunsuppressiva medel de senaste 5 åren, genomgången organtransplantation, pneumoni de senaste 5 åren, tidigare behandling med blockerare av PD-1-receptorn/PD-L1-liganden eller annan immunsuppressiv behandling, aktiv behandling av infektion inklusive känd infektion med humant immunbristvirus (HIV) eller aktiv infektion med hepatit B- eller hepatit C-virus, kronisk lymfatisk leukemi, hjärnmetastaser eller ECOG-värde ≥ 2 .

I studie 1540 fick patienterna cemiplimab intravenöst tills sjukdomsprogression sågs, oacceptabel toxicitet uppstod eller tills planerad behandling slutförts [3 mg/kg varannan vecka i 96 veckor (grupp 1 och 2) eller 350 mg var tredje vecka i 54 veckor (grupp 3)]. Om patienterna med lokalt avancerad sjukdom uppvisade tillräcklig behandlingsrespons tilläts kurativ kirurgi. Tumörresponsutvärderingar utfördes var åttonde eller nionde vecka (för patienter som fick 3 mg/kg varannan vecka respektive 350 mg var tredje vecka). Primärt resultatmått för effekt i studie 1540 var bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) enligt oberoende central granskning (ICR). För patienter med kutan skivepitelcancer utan externt synliga lesioner bestämdes ORR med RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). För patienter med externt synliga lesioner (laCSCC och mCSCC), bestämdes ORR med ett sammansatt resultatmått som integrerade ICR av radiologiska data (RECIST 1.1) och digitalt medicinskt fotografi (WHO-kriterier). Det viktigaste sekundära resultatmålet var responsduration enligt ICR. Andra sekundära resultatmått inkluderade ORR och responsduration enligt prövarens utvärdering (IA), progressionsfri överlevnad (PFS) enligt ICR och enligt IA, total överlevnad (OS), komplett responsfrekvens (CR) enligt ICR och förändrad poäng för patientrapporterat utfall enligt EORTC:s (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) livskvalitetsformulär Core 30 (EORTC QLQ-C30).

I effektanalysen av 193 patienter med avancerad CSCC i grupp 1 till 3 från studie 1540 hade 115 mCSCC och 78 laCSCC. Medelåldern var 72 år (intervall: 38–96). 78 patienter (40,4 %) var 75 år eller äldre, 66 patienter (34,2 %) var 65–74 år och 49 patienter (25,4 %) var yngre än 65 år. Av patienterna var 161 (83,4 %) män och totalt 187 (96,9 %) var vita, ECOG PS var 0 (44,6 %) och 1 (55,4 %). 33,7 % av patienterna hade tidigare fått minst en systemisk anticancerbehandling, 81,3 % hade tidigare genomgått en cancerrelaterad operation och 67,9 % av patienterna hade tidigare fått strålbehandling. Bland patienterna med mCSCC hade 76,5 % metastaser i distala organ och 22,6 % hade endast metastaser i lymfkörtlar.

Effektresultat baserade på den slutgiltiga analysen av grupperna 1 till 3 i studie 1540 presenteras i tabell 3.

Tabell 3: Effektresultat – studie 1540 – metastaserad CSCC per doseringsgrupp samt lokalt avancerad CSCC

Resultatmått för effekt	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg varannan vecka (Grupp 1) (n = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg varannan vecka (Grupp 2) (n = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg var tredje vecka (Grupp 3) (n = 56)
	ICR	ICR	ICR
Bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR)^a			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
95 % KI för ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Komplett respons (CR) ^b	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Partiell respons (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Stabil sjukdom (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Progressiv sjukdom (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
Responsduration (DOR)			
Median ^c (månader) (95 % KI)	NR (20,7, NE)	41,9 (20,5, 54,6)	41,3 (40,8, 46,3)
Intervall (månader)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Patienter med DOR ≥ 6 månader, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
Tid till respons (TTR)			
Median (månader) intervall (min:max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
Progressionsfri överlevnad (PFS)^{a, c}			
6 månader (95 % KI)	66,4 % (52,5; 77,1)	72,4 % (60,1; 81,5)	60,7 % (46,7; 72,1)
12 månader (95 % KI)	53,8 % (40,0; 65,8)	60,8 % (47,8; 71,5)	53,4 % (39,5; 65,4)
Total överlevnad (OS)^{a, c}			
12 månader (95 % KI)	81,3 % (68,7; 89,2)	91,8 % (82,6; 96,2)	72,5 % (58,6; 82,5)

KI: Konfidensintervall, ICR: Oberoende central granskning; NR: Not reached (Inte uppnått), NE: Not evaluable (icke utvärderbar)

a. I Grupp 1, 2 och 3 var mediandurationen för uppföljning 18,5, 15,5 respektive 17,3 månader.

b. Inkluderade endast patienter med fullständig läkning av tidigare kutana problem; patienterna med laCSCC i studie 1540 krävde biopsi för att bekräfta CR.

c. Baserat på uppskattning enligt Kaplan-Meier.

Effekt och PD-L1-status

Klinisk aktivitet observerades oberoende av tumörens PD-L1-uttrycksstatus.

Adjuvant behandling av högrisk-CSCC

Effekten för cemiplimab utvärderades för adjuvant behandling av patienter med CSCC med hög risk för recidiv efter kirurgi följt av strålbehandling i C-POST-studien, en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad fas 3-studie. Studiedeltagarna hade hög risk för recidiv på grund av nodala egenskaper (extrakapsulär utbredning eller ≥ 3 involverade lymfkörtlar) och/eller icke-nodala egenskaper (in-transitmetastaser, T4-lesion, perineural invasion eller lokalt recidiverande tumör med ≥ 1 ytterligare negativ egenskap), samt slutförd adjuvant strålbehandling inom 2 till 10 veckor före randomisering.

Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling med immunsuppressiva medel de senaste 5 åren; genomgången organtransplantation; tidigare allogen eller autolog stamcellstransplantation; okontrollerad infektion med HIV, hepatit B eller hepatit C eller ECOG PS ≥ 2. Patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) var lämpade om de inte hade behövt systemisk behandling för KLL de senaste 6 månaderna.

I C-POST-studien randomiserades 415 patienter i förhållandet 1:1 till cemiplimab (N = 209) eller placebo (N = 206). I del 1 tilldelades 334 patienter att få 350 mg cemiplimab (N = 171) eller placebo (N = 163) intravenöst var tredje vecka i 12 veckor, följt av 700 mg cemiplimab eller placebo intravenöst var sjätte vecka i ytterligare 36 veckor, och 81 patienter tilldelades att få 350 mg cemiplimab (N = 38) eller placebo (N = 43) intravenöst var tredje vecka i upp till 48 veckor. Behandlingen fortgick tills sjukdomsrecidiv, oacceptabel toxicitet eller upp till 48 veckor.

I del 2 av studien, som var öppen och valfri, hade patienter med sjukdomsrecidiv vid någon tidpunkt under studien och som tillhörde placebogruppen möjlighet att få efterföljande behandling med cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka. Patienter med sjukdomsrecidiv ≥ 3 månader efter att ha slutfört 48 veckors planerad cemiplimab-behandling och som tillhörde cemiplimabgruppen hade möjlighet att få cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka. Patienterna kunde behandlas i upp till 96 veckor i del 2.

Det primära resultatmåttet var sjukdomsfri överlevnad (disease-free survival, DFS) definierat som tid från randomisering till det första dokumenterade sjukdomsrecidivet enligt prövarens bedömning eller dödsfall oavsett orsak. Bildundersökningar utfördes i slutet av varje 12-veckorscykel under de 48 veckorna. Under uppföljningsperioden utfördes bildundersökningar var fjärde månad under de första 2 åren av planerad uppföljning och därefter var sjätte månad fram till recidiv.

Studiepopulationens egenskaper var: medianålder 71 år (intervall: 33 till 95); 83,9 % män; 91,1 % vita, 3,1 % asiater; 63,6 % hade ECOG PS 0 och 36,4 % hade ECOG PS 1. Tumörens placering var huvud och hals (HH) hos 82,7 % och icke-HN hos 17,3 % av patienterna. Högriskegenskapen var nodal hos 58,3 % av patienterna och uteslutande icke-nodal hos 41,7 % av patienterna.

Effektresultat för C-POST-studien visas i tabell 4 och figur 1.

Tabell 4: Effektresultat för studie C-POST vid högrisk-CSCC med adjuvant behandling – primär analys

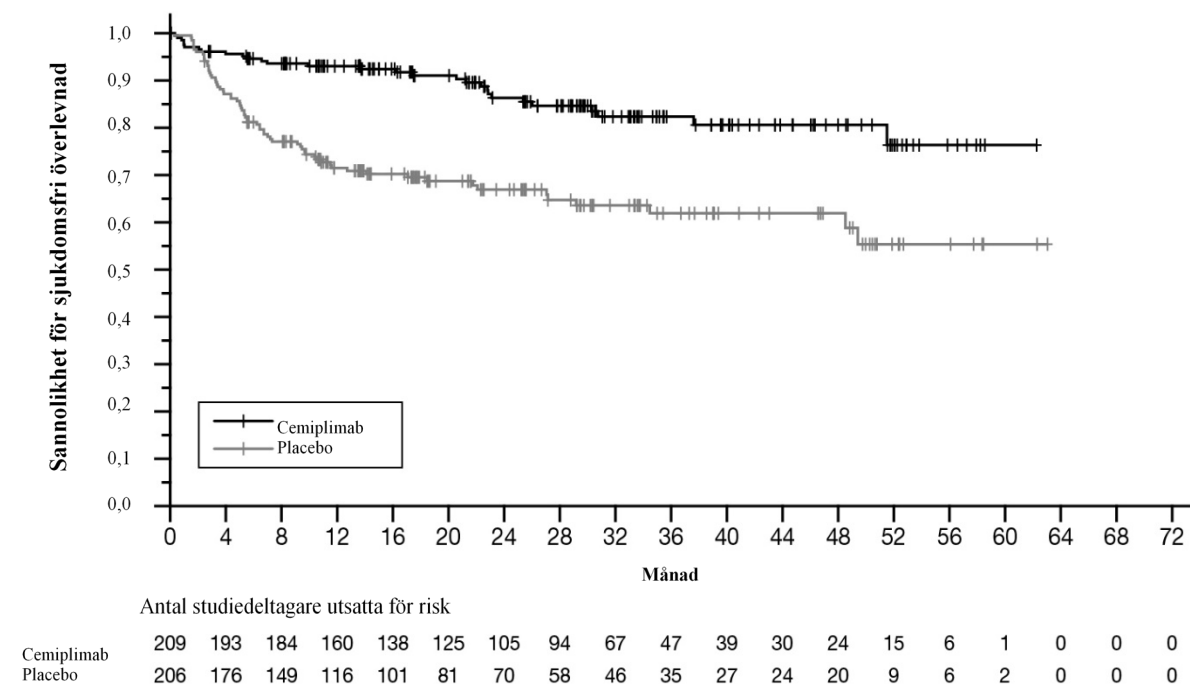
Resultatmått för effekt ^a	Cemiplimab	Placebo
	N = 209	N = 206
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)		
Antal händelser, n (%)	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)
Sjukdomsrecidiv, n (%)	18 (8,6 %)	61 (29,6 %)
Dödsfall n (%) ^b	6 (2,9 %)	4 (1,9 %)
Median (95 % KI) i månader ^c	NR (NE, NE)	49,4 (48,5; NE)
Riskkvot (95 % KI) ^d	0,32 (0,20; 0,51)	
p-värde ^e	< 0,0001	

KI: Konfidensintervall; NE: Not evaluable (ej utvärderbar); NR: Ej uppnådd (avslutad insamling av data – 4 oktober 2024)

- a. Medianduration för uppföljning: cemiplimab: 24,5 månader; placebo: 23,8 månader.
- b. Dödsfall som räknades som DFS-händelser enligt prövarens bedömning; inkluderar inte dödsfall hos patienter med tidigare recidiv.
- c. Baserat på Kaplan-Meier-metod.
- d. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell.
- e. Baserat på ett tvåsidigt p-värde.

Vid tidpunkten för den uppdaterade analysen (avslutad insamling av data – 7 april 2025) hade 29 (13,9 %) DFS-händelser rapporterats i cemiplimab-gruppen och 68 (33,0 %) DFS-händelser i placebogruppen, vid en medianuppföljningstid på 31 månader i cemiplimab-gruppen och 30 månader i placebogruppen (riskkvot 0,35; 95 % KI 0,23; 0,55). Resultaten för total överlevnad (OS) var inte färdiga vid tidpunkten för den förspecifierade primära analysen.

Figur 1: DFS i studie C-POST vid högrisk-CSCC med adjuvant behandling – uppdaterad analys^a



^a. Baserat på uppdaterad analys (Avslutad insamling av data – 7 april 2025).

BCC

Säkerhet och effekt för cemiplimab hos patienter med laBCC eller mBCC som progredierat på HHI-behandling, var intoleranta mot tidigare HHI-behandling, eller hade inte bättre än SD efter 9 månader på HHI-behandling (behandlingsavbrott inte inräknat) utvärderades i studie 1620, en öppen, icke-randomiserad multicenterstudie. Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom som krävde systemisk behandling med immunsuppressiva medel inom 5 år, organtransplantation i anamnesen, tidigare behandling med anti-PD-1/PD-L1-behandling eller annan behandling med immunkontrollpunktshämmare, HIV-, hepatit B- eller hepatit C-infektion eller ECOG PS ≥ 2 .

Patienterna fick cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka under 5 cykler på 9 veckor följt av 4 cykler på 12 veckor i upp till 93 veckors behandling. Behandlingen fortgick till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller avslutad planerad behandling. Tumörstatus utvärderades var nionde vecka under cyklerna 1 till 5 och var tolfte vecka under cyklerna 6 till 9. De främsta resultatmått för effekt bedömda genom oberoende granskning (ICR) bekräftades för ORR och DOR. Sekundära resultatmått för effekt inkluderade ORR och DOR enligt IA, PFS, OS, CR enligt ICR och tid till svar. För patienter med mBCC utan externt synliga målskador bestämdes ORR enligt RECIST 1.1. För patienter med externt synliga målskador (laBCC och mBCC) bestämdes ORR genom ett sammansatt resultatmått som integrerade ICR-bedömningar av radiologiska data (RECIST 1.1) och digital medicinsk fotografering (WHO-kriterier).

Totalt 138 patienter med avancerad BCC inkluderades i effektanalysen för studie 1620 varav 84 patienter med laBCC och 54 patienter med mBCC.

I gruppen laBCC var medianåldern 70,0 år (intervall: 42-89): 31 (37 %) patienter var < 65 år och 53 (63 %) var 65 år eller äldre. Sammanlagt 56 (67 %) var män och 57 (68 %) var vita; ECOG PS var 0 (61 %) och 1 (39 %). 83 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare cancerrelaterad operation och 35 % av patienterna hade genomgått > 3 tidigare cancerrelaterade operationer (median: 3,0 operationer, intervall: 1-43). 50 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare anti-cancer strålbehandling (RT) (median: 1,0 RT, intervall: 1-6).

I gruppen mBCC var medianåldern 63,5 år (intervall: 38-90): 27 (50 %) patienter var < 65 år och 27 (50 %) var 65 år eller äldre. Sammanlagt 38 (70 %) var män och 47 (87 %) var vita; ECOG PS var 0 (67 %) och 1 (33 %). 85 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare cancerrelaterad operation och 28 % av patienterna hade genomgått > 3 tidigare cancerrelaterade operationer (median: 2,0 operationer, intervall: 1-8). 59 % av patienterna hade fått minst 1 tidigare anti-cancer strålbehandling (RT) (median: 1,0 RT, intervall: 1-4).

Alla 138 patienterna hade tidigare behandlats med en HHI och 12 % (16/138) av patienterna hade tidigare behandlats med både vismodegib och sonidegib (som separata behandlingslinjer). Av de 84 laBCC-patienterna, avbröt 71 % (60/84) av patienterna HHI-behandlingen på grund av sjukdomsprogression, 38 % (32/84) av patienterna avbröt HHI-behandlingen på grund av intolerans och 2 % (2/84) avbröt endast på grund av brist på behandlingssvar. Av de 54 mBCC-patienterna, avbröt 76 % (41/54) av patienterna HHI-behandlingen på grund av sjukdomsprogression, 33 % (18/54) av patienterna avbröt HHI-behandlingen på grund av intolerans och 6 % (3/54) avbröt endast på grund av brist på behandlingssvar. Forskarna kunde välja mer än en orsak för utsättning av tidigare HHI-behandling för en enskild patient.

Effekten presenteras i tabell 5.

Tabell 5: Effektergebnat från studie 1620 i lokalt avancerad och metastaserad basalcelscancer

Resultatmått för effekt	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg var tredje vecka	cemiplimab 350 mg var tredje vecka
	n = 84	n = 54
	ICR	ICR
Bästa helhetsrespons (BOR)^{a, b, c}		
Objektiv responsfrekvens (ORR: CR+ PR) (95 % KI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	12 (22,2 %) (12,0; 35,6)
Komplett responsfrekvens (CR) ^d (95 % KI)	6 (7,1 %) (2,7; 14,9)	1 (1,9 %) (0,0; 9,9)
Partiell responsfrekvens (PR)	21 (25,0 %)	11 (20,4 %)
Sjukdomsprogressionsfrekvens (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
Responsduration (DOR)	n = 27 respondenter	n = 12 respondenter
Median ^e (månader) (95 % KI)	NR (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Intervall (observerade)(månader)	2,1-36,8+	9,0-25,8+
Patienter med DOR ≥6 månader, % ^e (95 % KI)	88,5 % (68,4; 96,1)	100,0 % (100; 100)
Tid till respons (TTR)	n = 27 respondenter	n = 12 respondenter
Median (månader) (Intervall)	4,3 (2,1-21,4)	3,1 (2,0-10,5)

KI: Konfidensintervall; +: Anges som pågående vid senaste bedömning; ICR: Oberoende central granskning; NR: Inte uppnådd; NE: Inte mätbart

- Medianduration av uppföljning: laBCC: 15,9 månader, mBCC: 8,4 månader.
- Inkluderar 2 laBCC-patienter som uppfyllde inklusionskriterierna enbart på grundval av "inte bättre än SD efter 9 månader av HHI-behandling". BOR-resultat enligt ICR var SD för 1 patient och NE för 1 patient.
- Inkluderar 3 mBCC-patienter som uppfyllde inklusionskriterierna enbart på grundval av "inte bättre än SD efter 9 månader av HHI-behandling". BOR-resultat enligt ICR där PR för 1 patient och SD för 2 patienter.
- För lokalt avancerade BCC-patienter i studie 1620 krävdes biopsi för att bekräfta komplett respons.
- Baserat på Kaplan-Meier-estimat.

Effekt och PD-L1-status

Klinisk aktivitet observerades oberoende av tumörens PD-L1-uttrycksstatus.

NSCLC

Första linjens behandling av NSCLC med cemiplimab som monoterapi

Säkerhet och effekt för cemiplimab jämfört med platinabaserad dubbel kemoterapi hos patienter med lokalt avancerad NSCLC som inte var kandidater för definitiv kemostrålbehandling eller med metastaserad NSCLC som uttryckte PD-L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna, med användning av PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys, utvärderades i studie 1624, en randomiserad, öppen, multicenter studie.

Totalt 710 patienter inkluderades.

Studien utesluter patienter med EGFR-, ALK- eller ROS1-genomiska tumöravvikelser, ECOG PS ≥ 2 , medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression, okontrollerad infektion med hepatit B eller hepatit C eller HIV, historia av interstitiell lungsjukdom, som aldrig varit rökare eller som hade en autoimmun sjukdom som krävt systemisk terapi inom två år före behandling i studien. Behandling av hjärnmetastaser var tillåten och patienter kunde inkluderas om de erhållit adekvat behandling och återgått till neurologisk status vid baslinjen senast 2 veckor före randomisering. Radiologisk bekräftelse av stabilitet eller respons krävdes inte.

Randomiseringen stratifierades enligt histologi (icke skivepiteltyp vs skivepiteltyp) och geografiska regioner (Europa, Asien eller resten av världen). Patienterna randomiserades (1:1) att få cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka i 108 veckor eller provarens val av följande platinadublett kemoterapi under 4-6 cykler: paklitaxel + cisplatin eller karboplatin; gemcitabin + cisplatin eller karboplatin; eller pemetrexed + cisplatin eller karboplatin följt av valbart pemetrexedunderhåll (denna behandling rekommenderades inte för patienter med NSCLC av skivepiteltyp).

Behandlingen med cemiplimab fortgick tills RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Patienter med IRC-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression med cemiplimabbehandling fick fortsätta behandlingen med cemiplimab och ytterligare 4 cykler av histologispecifik kemoterapi tills vidare sjukdomsprogression observerades. Patienter med IRC-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression med kemoterapibehandling fick cemiplimabbehandling tills vidare progression, oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Av de 203 patienter som randomiserades att få kemoterapi och som hade IRC-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression gick 150 (73,9 %) över till behandling med cemiplimab. Var nionde vecka utvärderades tumörstatus. Primära resultatmått för effekt var OS och PFS som bedömts av blindad IRC med hjälp av RECIST 1.1. Ett viktigt sekundärt resultatmått var ORR.

Bland de 710 patienterna var baslinjekarakteristika: medianålder 63 år (45 % var 65 år eller äldre), 85 % män, 86 % vita, ett ECOG PS 0 och 1 hos 27 % respektive 73 % och 12 % med historia av hjärnmetastaser. Sjukdomskaraktistika var lokalt avancerade (16 %), metastatiska (84 %), skivepiteltyp (44 %) och icke-skivepiteltyp (56 %).

Studien visade statistiskt signifikant förbättring i OS för patienter som randomiserades till cemiplimab jämfört med kemoterapi.

Effekten presenteras i tabell 6, bilderna 2 och 3.

Tabell 6: Effekteresultat från studie 1624 i icke-småcellig lungcancer

Resultatmått för effekt ^a	Cemiplimab 350 mg var tredje vecka n = 356	Kemoterapi n = 354
Total överlevnad (OS)		
Dödsfall n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Median i månader (95 % KI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Hazard ratio (95 % KI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-värde ^d	0,0022	
OS-frekvens vid 12 månader (95 % KI) ^b	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)

Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Händelser n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Median i månader (95 % KI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Hazard ratio (95 % KI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS-frekvens vid 12 månader (95 % KI) ^b	38 % (32; 44)	7 % (4; 11)
Objektiv responsfrekvens (%)^e		
ORR (95 % KI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Komplett responsfrekvens (CR)	3,1	0,8
Partiell responsfrekvens (PR)	33,4	19,8
Responsduration	n = 130 med respons	n = 73 med respons
Median (månader) ^b	21,0	6,0
Intervall (månader)	(1,9+; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Patienter med observerat DOR $\geq$ 6 månader, %	69 %	41 %

KI: Konfidsensintervall; NE: Not evaluable (icke utvärderbar); +: Pågående respons.

a. Medianduration för uppföljning: cemiplimab: 13,1 månader; kemoterapi: 13,1 månader.

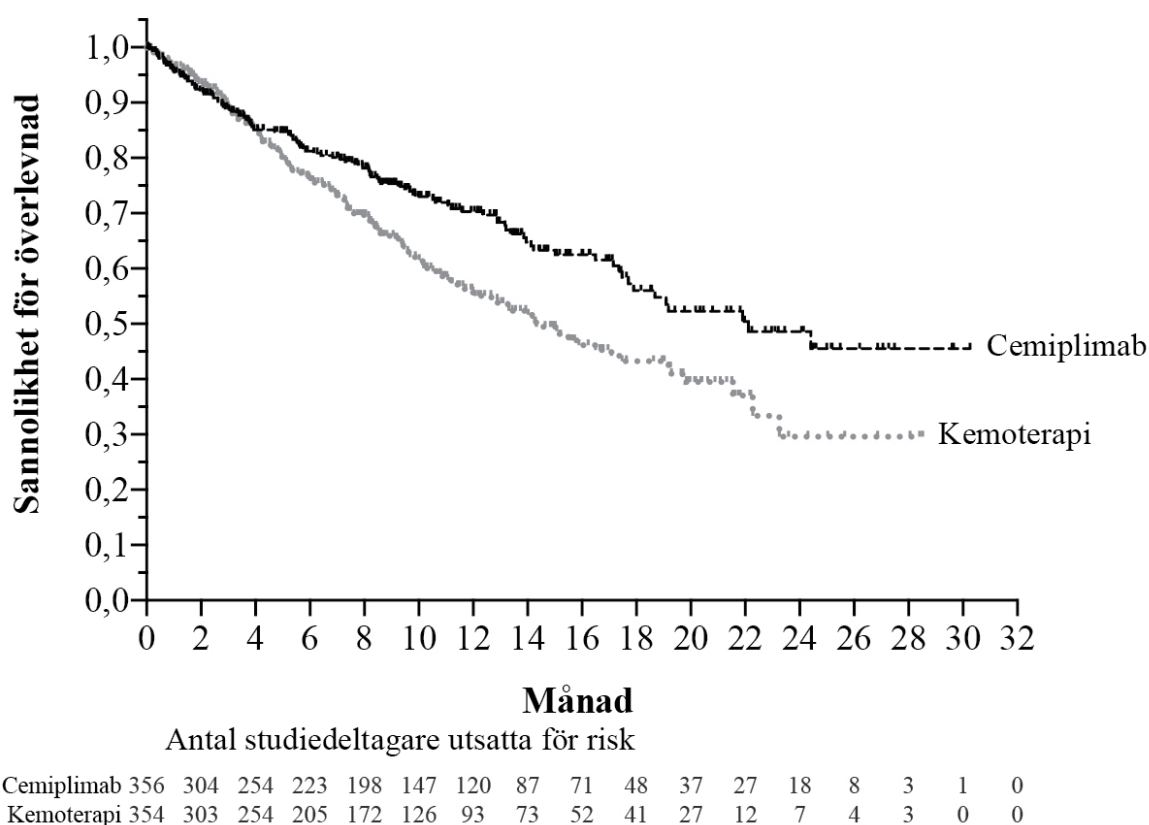
b. Baserat på Kaplan-Meier-estimat.

c. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell.

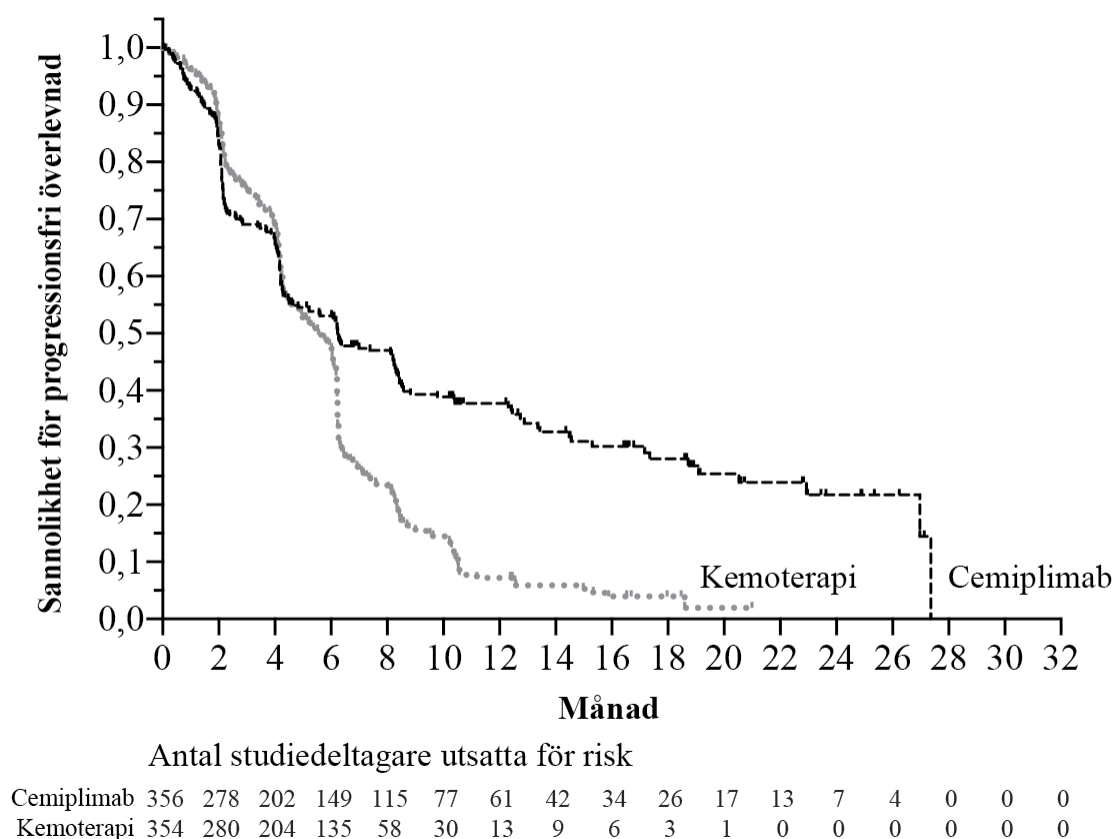
d. Baserat på tvåsidigt p-värde.

e. Baserat på Clopper-Pearsons exakta konfidsensintervall.

Figur 2: OS i studie 1624 vid NSCLC



Figur 3: PFS i studie 1624 vid NSCLC



Första linjens behandling av NSCLC med cemiplimab i kombination med platinabaserad kemoterapi

Säkerhet och effekt för cemiplimab i kombination med platinabaserad kemoterapi utvärderades i studie 16113, en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie hos 466 patienter med lokalt avancerad NSCLC som inte var kandidater för definitiv kemostrålbehandling, eller med metastaserad NSCLC, oavsett PD-L1-uttryck och som inte tidigare hade fått systemisk behandling för metastaserad NSCLC. Testning för andra genomiska tumöravvikelser än EGFR, ALK, eller ROS1 var inte obligatoriskt för att delta i studie 16113.

Studien exkluderade patienter med EGFR-, ALK- eller ROS1-genomiska tumöravvikelser, ett medicinskt tillstånd som krävde systemisk immunsuppression, aktiv infektion med hepatit B eller hepatit C, okontrollerad infektion med HIV, eller som hade en aktuell eller tidigare autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling. Patienter med hjärnmetastaser i sin sjukdomshistoria kunde inkluderas om de erhållit adekvat behandling och neurologiskt återgått till baslinjen senast 2 veckor före randomisering. Radiologisk bekräftelse av stabilitet eller respons krävdes inte.

Randomiseringen stratifierades efter histologi (icke-skivepiteltyp vs skivepiteltyp) och PD-L1-uttryck (< 1 % vs 1 % till 49 % vs ≥ 50 %) enligt analysen VENTANA PD-L1 (SP263). Patienterna randomiserades (2:1) att få antingen cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka i 108 veckor plus platinabaserad kemoterapi var tredje vecka i 4 cykler eller placebo intravenöst var tredje vecka i 108 veckor plus platinabaserad kemoterapi var tredje vecka i 4 cykler.

Behandling med cemiplimab eller placebo fortgick tills RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Kemoterapibehandling gavs i 4 cykler följt av underhållsbehandling med pemetrexed enligt klinisk indikation eller tills RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Kemoterapin i studie 16113 bestod av karboplatin eller cisplatin i kombination med paklitaxel eller pemetrexed med obligatorisk underhållsbehandling vid pemetrexedregimer. Tumörstatus utvärderades var nionde vecka med början vecka 9 under år 1,

och var 12:e vecka med början vecka 55 under år 2. Det primära resultatmåttet för effekt var OS. Viktiga sekundära resultatmått som bedömdes av blindad IRC utifrån RECIST 1.1 var PFS och ORR.

Bland de 466 patienterna hade 327 (70 %) tumörer som uttryckte PD-L1 ($i \geq 1$ % av tumörcellerna). Av dessa var 217 patienter i gruppen som fick cemiplimab och kemoterapi medan 110 patienter var i gruppen som fick placebo och kemoterapi. Baslinjekarakteristika hos de 327 patienterna med tumörer som uttryckte PD-L1 $i \geq 1$ % av tumörcellerna var följande: medianålder 62 år (38 % var 65 år eller äldre), 83 % män, 87 % vita, ett ECOG PS 0 och 1 hos 16 % respektive 83 % och 6 % hade hjärnmetastaser; 51 % av patienterna var rökare, 34 % hade rökt tidigare och 15 % hade aldrig rökt (färre än 100 cigaretter under livstiden). Sjukdomskaraktäristika var lokalt avancerade (14 %), metastatiska (86 %), histologi av skivepiteltyp (45 %) och icke-skivepiteltyp (55 %).

Vid primär analys i den totala populationen med en median uppföljningstid på 16,4 månader visade studien statistiskt signifikant förbättring i OS för patienter som randomiserades till cemiplimab i kombination med kemoterapi jämfört med placebo i kombination med kemoterapi.

Effektresultaten hos patienter med tumörer som uttryckte PD-L1 ≥ 1 % presenteras i tabell 7, figurerna 4 och 5.

Tabell 7: Effekresultat för studie 16113 vid icke-småcellig lungcancer (patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %)^a

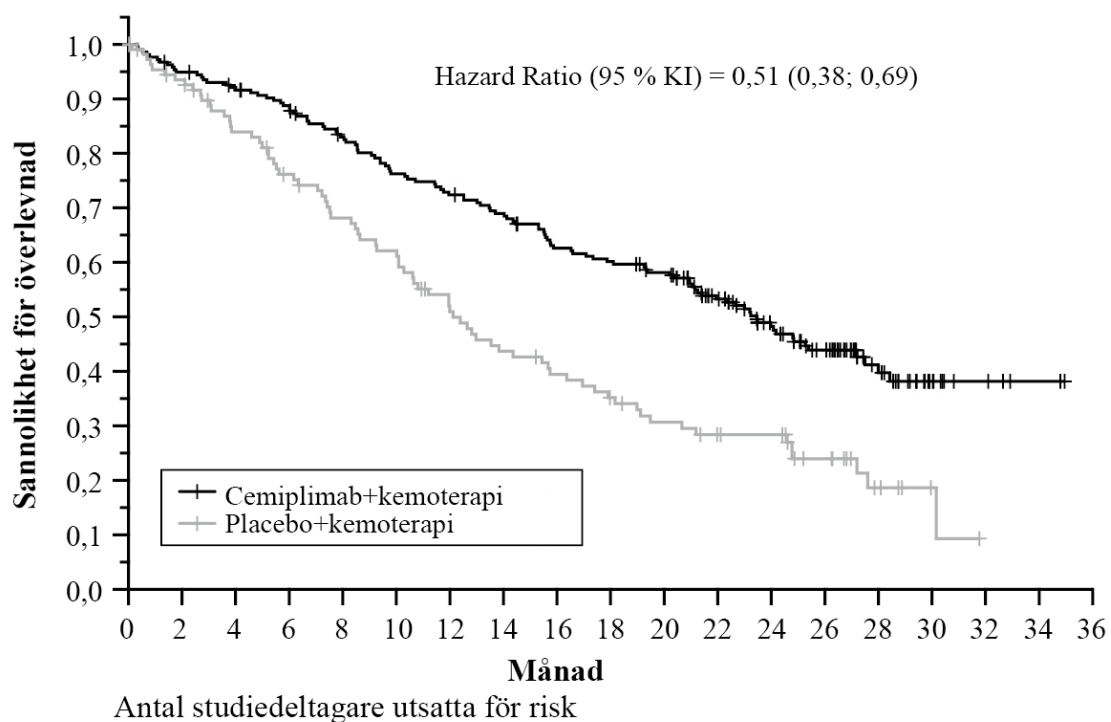
Resultatmått ^a	cemiplimab och kemoterapi N = 217	placebo och kemoterapi N = 110
Total överlevnad (OS)		
Dödsfall, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Median i månader (95 % KI) ^b	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Hazard ratio (95 % KI) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Händelser, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Median i månader (95 % KI) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Hazard ratio (95 % KI) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Objektiv responsfrekvens (ORR) (%)		
ORR (95 % KI) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Komplett responsfrekvens (CR)	2,8	0
Partiell responsfrekvens (PR)	45,2	22,7
Responsduration (DOR)		
Median i månader ^b (intervall)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

KI: konfidensintervall; NE: Not evaluable (icke-utvärderbar); +: Pågående respons (Avslutad insamling av data – 14 juni 2021.)

- a. Medianduration för uppföljning: cemiplimab och kemoterapi: 15,9 månader, placebo och kemoterapi: 16,1 månader.
- b. Baserat på Kaplan-Meier-estimat.
- c. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell.
- d. Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall.

Vid tidpunkten för den förspecificerade slutliga analysen fortsatte patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 ≥ 1 % och som var randomiserade till cemiplimab i kombination med kemoterapi, med en medianduration för uppföljning på 27,9 månader, att visa en kliniskt betydelsefull överlevnads- och progressionsfri överlevnadsfördel jämfört med enbart kemoterapi.

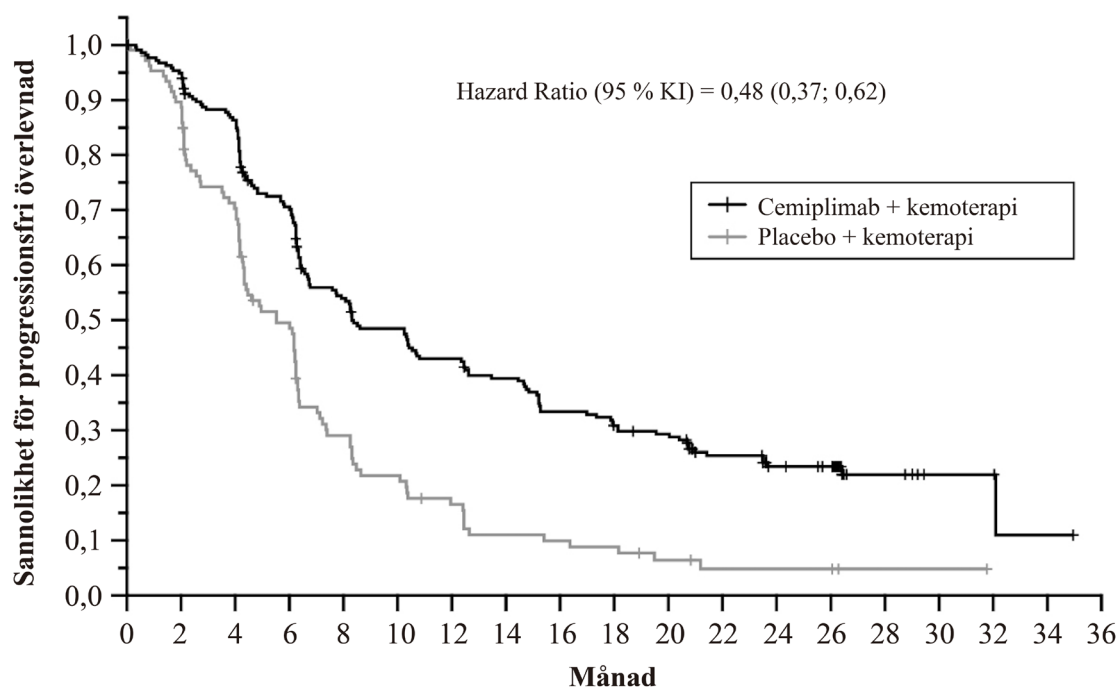
Figur 4: OS i studie 16113 vid NSCLC (patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %) – (Slutlig analys)^a



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

^a. Baserat på slutlig OS-analys (Avslutad insamling av data – 14 juni 2022).

Figur 5: PFS i studie 16113 vid NSCLC (patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %) – (Slutlig analys)^a



Antal studiedeltagare utsatta för risk

Cemiplimab + kemoterapi	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3	1	0
Placebo + kemoterapi	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0	0	0

^a. Baserat på slutlig PFS-analys (Avslutad insamling av data – 14 juni 2022).

Livmoderhalscancer

Säkerhet och effekt för cemiplimab utvärderades hos patienter med recidiverande eller metastaserad livmoderhalscancer vars tumörer progredierade under eller efter platinabaserad kemoterapi, med eller utan bevacizumab i studie 1676, en randomiserad, öppen multicenterstudie. Patienter inkluderades oberoende av tumörens PD-L1-uttryck. Studien exkluderade patienter med autoimmunsjukdom som krävde systemisk behandling med immunsuppressiva medel inom 5 år och tidigare anti-PD-1/PD-L1-behandling.

Stratifieringsfaktorerna för effektanalysen var geografisk region (Nordamerika, Asien, resten av världen) och histologi [skivepitelhistologi (SCC), adenokarcinom/adenoskvamös histologi (AC)]. Randomiseringen stratifierades också av huruvida patienter hade fått tidigare bevacizumab-behandling eller inte och deras ECOG PS. Patienterna randomiserades (1:1) att få cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka eller prövarens val av följande intravenös kemoterapi; pemetrexed, topotekan, irinotekan, gemcitabin eller vinorelbin i upp till 96 veckor.

Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller till planerad behandling avslutades. Tumörbedömningar utfördes var 6:e vecka under de första 24 veckorna och var 12:e vecka därefter. Det primära resultatmåttet för effekt var OS i SCC och därefter i den totala populationen. Sekundära resultatmått inkluderade PFS, ORR enligt RECIST 1.1 och DOR enligt prövarens utvärdering.

Medianåldern var 51 år (22-87 år); 63 % var vita, 29 % asiatiska, 3,5 % svarta; 49 % hade fått tidigare behandling med bevacizumab, 47 % hade ECOG PS 0 och 53 % hade ECOG PS 1; 78 % hade SCC och 22 % hade AC, 94 % hade metastaserad sjukdom; 57 % hade 1 tidigare behandlingslinje i recidiverande eller metastaserande sjukdom och 43 % hade > 1 tidigare behandlingslinje i recidiverande eller metastaserande sjukdom. Median uppföljningstid för primäranalysen i den totala populationen var 18,2 månader.

Cemiplimab visade en statistiskt signifikant förbättring i OS i både SCC och den totala populationen jämfört med kemoterapi.

Effektresultaten presenteras i tabell 8, figurerna 6 och 7.

Tabell 8: Effektresultat för studie 1676 vid livmoderhalscancer

	Skivepitelhistologi (SCC) (N = 477)		Total population (N = 608)	
Resultatmått för effekt	cemiplimab 350 mg var tredje vecka (n=239)	kemoterapi (n = 238)	cemiplimab 350 mg var tredje vecka (n = 304)	kemoterapi (n = 304)
Total överlevnad (OS) ^a				
Dödsfall, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Median i månader (95 % KI) ^b	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Hazard ratio (95 % KI) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-värde ^d	0,00306		0,00011	
Progressionsfri överlevnad (PFS) ^a				
Händelser, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Median i månader (95 % KI) ^b	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Hazard ratio (95 % KI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-värde ^d	0,00026		0,00048	
Objektiv responsfrekvens (%) ^a				
ORR (95 % KI) ^c	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Responsduration (DOR) ^a	N = 42	N = 16	N = 50	N = 19
Median (månader) ^b (95 % KI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Median uppföljningstid: 18,2 månader. (Avslutad insamling av data – 4 januari 2021.)

b. Baserat på Kaplan-Meier-estimat.

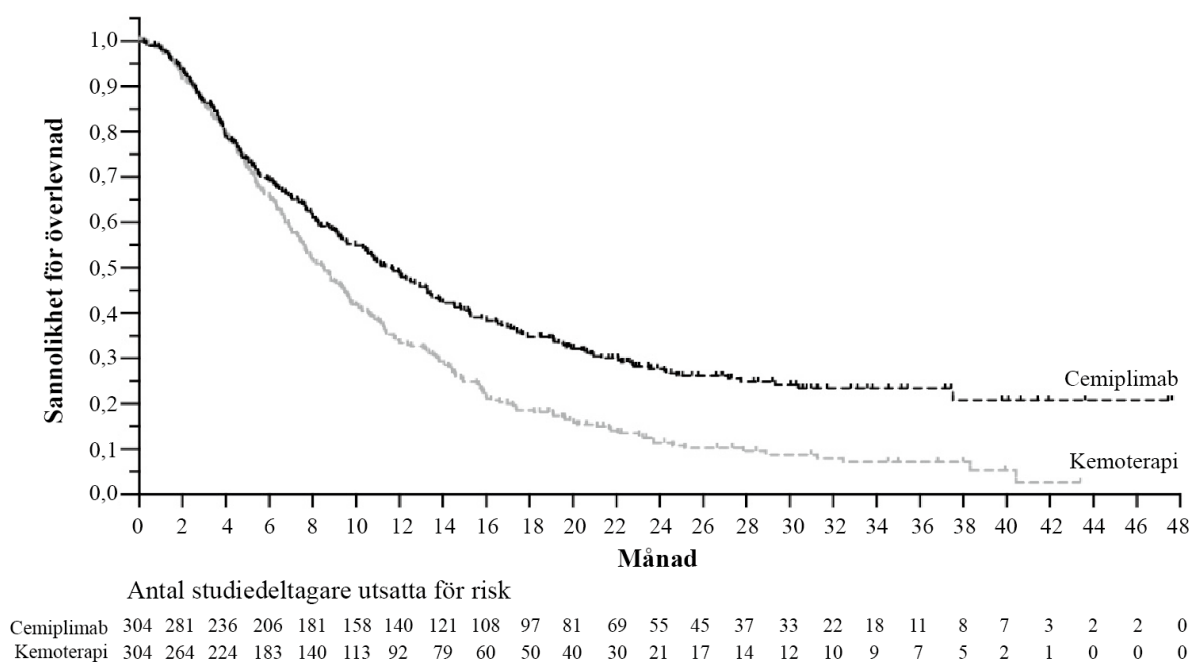
c. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell stratifierad enligt histologi och geografisk region.

d. Ensidigt p-värde baserat på stratifierad proportionell riskmodell (cemiplimab vs. kemoterapi).

e. Baserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall.

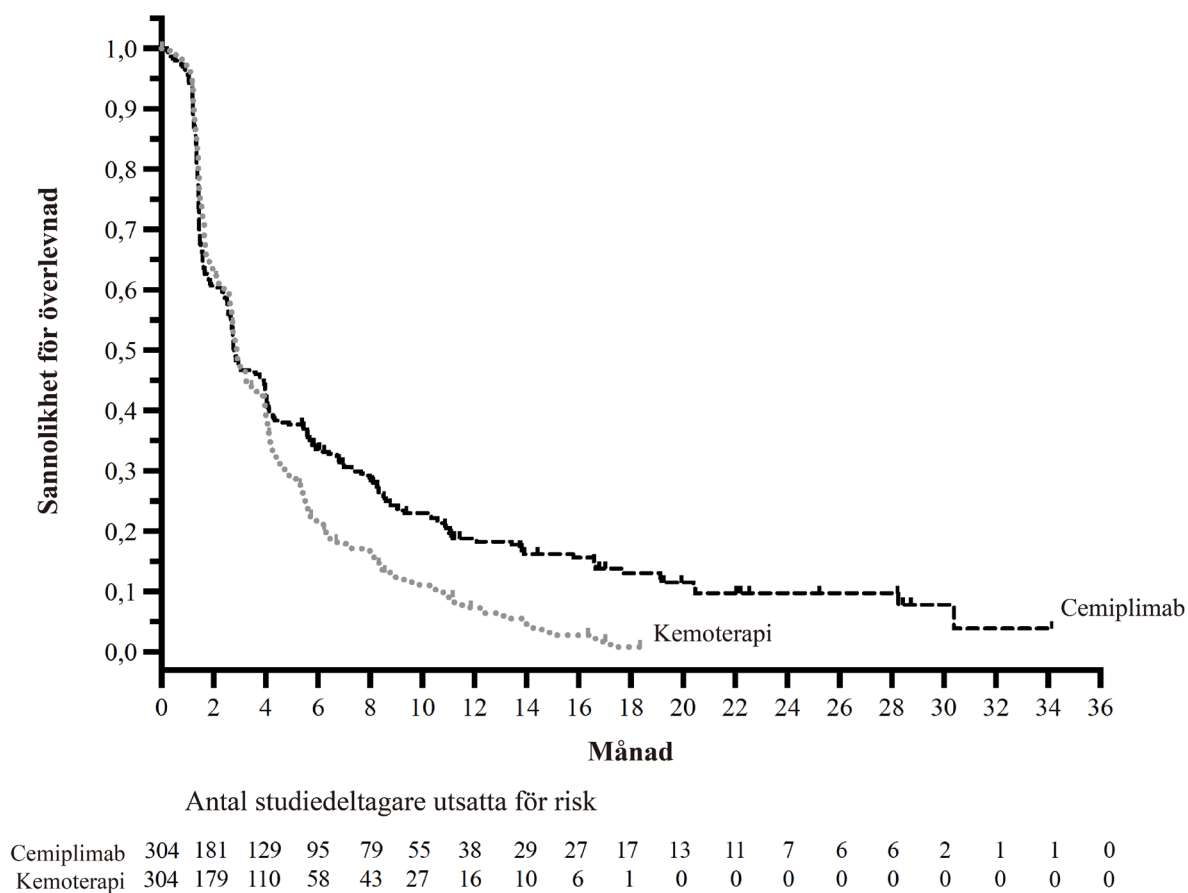
I en uppdaterad OS-analys (avslutad insamling av data – 4 januari 2022) med en median uppföljningstid på 30,2 månader, visade cemiplimab en fortsatt överlevnadsfördel jämfört med kemoterapi (Hazard Ratio, HR: 0,66, 95 % KI [0,55; 0,79]) (se figur 6).

Figur 6: OS i studie 1676 vid livmoderhalscancer – total population (uppdaterad analys)^a



^a. Baserat på resultat från en uppdaterad OS-analys som genomfördes ett år efter primäranalysen.

Figur 7: PFS i studie 1676 vid livmoderhalscancer – total population (primäranalys)



Subgruppsanalyser

I en subgruppsanalys av total överlevnad enligt histologi baserat på den uppdaterade explorativa OS-analysen var HR för SCC-gruppen 0,69 (95 % KI: 0,56; 0,85) och HR för AC-gruppen var 0,55 (95 % KI: 0,36; 0,81).

En explorativ subgruppsanalys utfördes av överlevnad enligt tumörens PD-L1-uttryck (TC) med hjälp av en metod som används i kliniska prövningar (analys VENTANA PD-L1 SP263). Av de 608 rekryterade patienterna hade 42 % av patienterna prover som testades för PD-L1. Av dessa prover hade 64 % PD-L1 $\geq$ 1 % och 36 % PD-L1 < 1 %. Vid den uppdaterade explorativa OS-analysen, med en median uppföljningstid på 30,2 månader, var HR för PD-L1 $\geq$ 1 %-gruppen 0,70 (95 % KI: 0,48; 1,01) och HR för PD-L1 < 1 %-gruppen 0,85 (95 % KI: 0,53; 1,36).

Äldre

Monoterapi

Av de 1 281 patienterna behandlade med cemiplimab som monoterapi i kliniska studier var 52,2 % (669/1 281) yngre än 65 år, 25,9 % (332/1 281) var 65 år till yngre än 75 år och 21,9 % (280/1 281) var 75 år eller äldre.

Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan äldre och yngre patienter. Det fanns en trend mot en högre frekvens av allvarliga biverkningar och avbrott på grund av biverkningar hos patienter 65 år och äldre jämfört med patienter yngre än 65 år som behandlats med cemiplimab som monoterapi.

Kombinationsbehandling

Av de 312 patienterna behandlade med cemiplimab i kombination med kemoterapi var 59 % (184/312) yngre än 65 år, 35,3 % (110/312) var 65 år upp till 75 år, och 5,8 % (18/312) var 75 år eller äldre.

Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan äldre och yngre patienter behandlade med cemiplimab i kombination med platinabaserad kemoterapi.

Pediatrik population

Effekten, säkerheten och farmakokinetiken för cemiplimab utvärderades hos 57 pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande eller refraktära solida tumörer och CNS-tumörer, nydiagnostiserat diffust internt pontingioma (DIPG), nydiagnostiserat högggradigt gliom (HGG) eller recidiverande HGG i studie 1690. Studien var en öppen multicenterstudie som bestod av två faser, fas 1 och effektfas, vilka genomfördes parallellt.

I fas 1, utvärderades säkerheten och farmakokinetiken för cemiplimab som monoterapi hos 25 patienter (0 till under 18 år): 8 patienter med recidiverande eller refraktära solida tumörer och 17 patienter med recidiverande eller refraktära CNS-tumörer. Sexton patienter med solida tumörer eller CNS-tumörer fick en cemiplimabdos på 3 mg/kg varannan vecka och 9 patienter med CNS-tumörer fick en cemiplimabdos på 4,5 mg/kg varannan vecka. I effektfasen utvärderades effekten och säkerheten för cemiplimab i kombination med strålbehandling hos 32 patienter (3-25 år) med CNS-tumörer: 11 patienter med nydiagnostiserat DIPG, 12 patienter med nydiagnostiserat HGG och 9 patienter med recidiverande HGG. Alla patienter i åldern 12 år och äldre fick en cemiplimabdos på 3 mg/kg och patienter i åldern 3 till under 12 år fick en cemiplimabdos på 4,5 mg/kg varannan vecka. Cemiplimab administrerades via en 30-minuter lång intravenös infusion.

Effekten av cemiplimab i kombination med strålbehandling fastställdes inte i de studerade populationerna som någon förbättring i OS eller så visades inte PFS genom historiska data.

Inga nya risker eller säkerhetssignaler identifierades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationsdata från 1 063 patienter med olika solida tumörer som fått cemiplimab intravenöst kombinerades i en farmakokinetisk populationsanalys.

Vid 350 mg var tredje vecka låg den genomsnittliga cemiplimab-koncentrationen vid steady state inom ett intervall från C_{trough} på 59 mg/l till en koncentration vid slutet av infusion (C_{max}) på 171 mg/l. Steady state-exponering uppnåddes efter cirka 4 månaders behandling.

Exponeringen för cemiplimab vid steady state hos patienter med solida tumörer är liknande vid 350 mg var tredje vecka som vid 3 mg/kg varannan vecka.

Hos patienter med högrisk-CSCC genererades de genomsnittliga simulerade koncentrationerna med hjälp av en uppdaterad populationsfarmakokinetisk modell och 1 000 virtuella patienter per regim. Vid 350 mg var tredje vecka i 12 veckor följt av 700 mg var sjätte vecka i ytterligare 36 veckor låg hos dessa patienter den genomsnittliga cemiplimab-koncentrationen vid steady-state inom ett intervall från C_{trough} på 52,5 mg/l och en koncentration vid slutet av infusion (C_{max}) på 233 mg/l, medan den vid 350 mg var tredje vecka i 48 veckor låg inom ett intervall från C_{trough} på 66,3 mg/l och en koncentration vid slutet av infusion (C_{max}) på 154 mg/l.

Absorption

Cemiplimab administreras intravenöst och har därmed fullständig biotillgänglighet.

Distribution

Cemiplimab distribueras huvudsakligen i blodomloppet med en distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) på 5,9 l. Median- T_{max} inträffar i slutet av den 30 minuter långa infusionen.

Metabolism

Särskilda metabolismstudier har inte genomförts eftersom cemiplimab är ett protein. Cemiplimab förväntas brytas ner till små peptider och individuella aminosyror.

Eliminering

Cemiplimabs clearance är linjärt vid doser på 1-10 mg/kg givet varannan vecka. Efter första dosen är clearance ungefär 0,25 l/dag. Totalt clearance minskar med ungefär 11 % över tid, vilket ger ett clearance vid steady-state (CL_{ss}) på 0,22 l/dag. Minskningen i clearance anses inte kliniskt relevant. Halveringstid inom doseringsintervallet vid steady-state är 22 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

För doseringsregimer på 1-10 mg/kg varannan vecka var cemiplimabs farmakokinetik linjär och dosproportionell, vilket tyder på mättnad av den systemiska målmedierade reaktionsvägen.

Särskilda patientgrupper

En populationsfarmakokinetisk analys visar att följande faktorer inte har någon kliniskt relevant effekt på cemiplimabs exponering: ålder, kön, kroppsvikt, etnicitet, cancertyp, albuminnivå, nedsatt njurfunktion och lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter uppskattades baserat på en uppdaterad populationsfarmakokinetisk modell med populationsfarmakokinetiska data från 1 227 vuxna patienter med olika slags solida tumörer som fick cemiplimab intravenöst som monoterapi sammanslagna med farmakokinetiska data från 55 pediatrika till unga vuxna patienter i åldern 1 till 24 år som fick cemiplimab intravenöst vid en dos på 3 mg/kg eller 4,5 mg/kg varannan vecka, med eller utan strålbehandling. Exponeringen hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna patienter som fick cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka, med en något högre exponering hos pediatrika patienter i åldern 0 till under 12 år som fick 4,5 mg/kg varannan vecka. Totalt sett låg det lägsta förväntade median- $C_{\text{trough,ss}}$ och högsta $C_{\text{max,ss}}$ för alla pediatrika patienter inom det observerade intervallet för vuxna patienter som fick 350 mg intravenöst var tredje vecka.

Nedsatt njurfunktion

Inverkan av nedsatt njurfunktion på cemiplimabexponeringen utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys i patienter med lindrigt (CLcr 60-89 ml/min, n = 396), måttligt (CLcr 30-59 ml/min, n = 166) eller svårt (CLcr 15-29 ml/min, n = 7) nedsatt njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i cemiplimabexponering sågs mellan patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Cemiplimab har inte studerats hos patienter med CLcr < 21 ml/min (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Påverkan av nedsatt leverfunktion på cemiplimabexponeringen utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (n = 22) (totalt bilirubin mer än 1,0-1,5 gånger övre normalvärdet och godtyckligt ASAT) och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (n = 3) (totalt bilirubin > 1,5 gånger övre normalgränsen (ULN) upp till 3,0 gånger övre normalvärdet) och godtyckligt ASAT, kunde ingen kliniskt viktig skillnad i exponering ses jämfört med patienter med normal leverfunktion. Cemiplimab har inte studerats i patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Det finns otillräckligt med data från patienter med svårt nedsatt leverfunktion för att kunna ge dosrekommendationer (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det har inte utförts några studier avseende cemiplimabs karcinogenicitet eller gentoxicitet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med cemiplimab (se avsnitt 4.6). Som rapporterats i litteraturen spelar PD-1/PD-L1-signaleringsvägarna en roll under graviditeten genom att behålla immunologisk tolerans och studier har visat att hämning av PD-1-receptorn resulterar i för tidig terminering av graviditeten. Ökningen av missfall och/eller resorption hos djur med begränsat PD-L1-uttryck (knock-out- eller anti-PD-1/PD-L1 monoklonala antikroppar) har setts hos både möss och apor. Dessa djurslag har liknande moder-foster-relationer som hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Sackaros
L-prolin
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år.

Efter öppnande

Läkemedlet ska spädas och injiceras direkt efter öppnandet (se avsnitt 6.6 för instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering).

Efter spädning

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska infusionslösningen administreras direkt efter spädningen. Om

den spädda lösningen inte administreras direkt är förvaringstiden och -förhållandena användarens ansvar.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har demonstrerats enligt följande:

- i rumstemperatur upp till 25°C i högst 8 timmar från tiden för infusionsberedning till infusionsslut.
Eller
- i kylskåp vid 2°C-8°C i högst 10 dagar från tiden för spädning till infusionsslut. Låt lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

LIBTAYO finns i en 10 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas med en grå klorbutylpropp med FluroTec-hölje och förseglingslock med en snäppknapp.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och administrering

- Syna läkemedlet efter partiklar och missfärgningar före administrering. LIBTAYO är klar till svagt opalskimrande, färglös till ljusgul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar.
- Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller främmande partiklar utöver några få genomskinliga till vita partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp 7 ml (350 mg) från LIBTAYO-injektionsflaskan och för över det till en infusionspåse innehållande injektionsvätska med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos. Blanda den spädda lösningen genom att försiktigt vända den upp och ner. Skaka inte lösningen. Den slutliga koncentrationen av den spädda lösningen ska vara 1-20 mg/ml. Använd 2 injektionsflaskor för doser på 700 mg.
- LIBTAYO administreras genom intravenös infusion under 30 minuter genom en intravenös infart innehållande ett sterilt, icke-pyrogen, invändigt eller utvändigt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-5 µm).
- Administrera inte andra läkemedel genom samma infart samtidigt.

LIBTAYO är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1376/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 juni 2019
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
USA

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan LIBTAYO lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där LIBTAYO kommer att marknadsföras, säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva och använda LIBTAYO, har tillgång till/har följande utbildningspaket:

- **Ett patientkort**

- **Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:**

- Ett varningsmeddelande för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten när som helst, inklusive vid nödsituationer, om att patienten behandlas med LIBTAYO.
- En beskrivning av huvudsakliga tecken eller symtom på immunmedierade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopater, immunmedierade hudbiverkningar, nefrit och andra immunmedierade biverkningar) och infusionsrelaterade reaktioner och vikten av att informera sin behandlande läkare omedelbart om symtom uppstår.
- Kontaktuppgifterna till den läkare som har förskrivit LIBTAYO.
- Betydelsen av att inte försöka självbehandla några symtom utan att först rådgöra med hälso- och sjukvårdspersonal.
- Betydelsen av att alltid ha med sig patientvarningskortet och att visa det vid alla medicinska besök hos annan hälso- och sjukvårdspersonal än förskrivaren (t.ex. akutvårdspersonal).
- En påminnelse om att alla kända eller misstänkta biverkningar också kan rapporteras till lokala tillsynsmyndigheter.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LIBTAYO 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
cemiplimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 50 mg cemiplimab.
1 injektionsflaska på 7 ml innehåller 350 mg cemiplimab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-prolin, polysorbat 80, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

7 ml = 350 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1376/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

LIBTAYO 350 mg sterilt koncentrat
cemiplimab
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

7 ml = 350 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

LIBTAYO 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning cemiplimab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du behåller Patientkortet under hela behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LIBTAYO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges LIBTAYO
3. Hur du ges LIBTAYO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LIBTAYO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad LIBTAYO är och vad det används för

LIBTAYO är ett läkemedel mot cancer och innehåller den aktiva substansen cemiplimab som är en monoklonal antikropp.

LIBTAYO används hos vuxna för att behandla

- en typ av hudcancer som kallas avancerad kutan skivepitelcancer (CSCC).
- en typ av hudcancer som kallas avancerad basalcellscancer (BCC) för vilken du har fått behandling med en hämmare av den så kallade Hedgehog-signalvägen (HHI) där denna behandling inte fungerade väl eller inte tolererades väl.
- en typ av lungcancer som kallas avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).
- en typ av cancer som kallas livmoderhalscancer som har förvärrats under eller efter kemoterapi.

Efter operation för att avlägsna skivepitelcancer (CSCC) används LIBTAYO för att förhindra att canceren kommer tillbaka (adjuvant behandling).

LIBTAYO kan ges i kombination med kemoterapi mot icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Det är viktigt att du även läser bipacksedlarna för den specifika kemoterapi du eventuellt får. Om du har frågor om dessa läkemedel, vänd dig till läkare.

LIBTAYO hjälper ditt immunsystem att motverka canceren.

2. Vad du behöver veta innan du ges LIBTAYO

Du ska inte ges LIBTAYO

- om du är allergisk mot cemiplimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du tror att du kan vara allergisk eller inte är säker, tala med din läkare innan du ges LIBTAYO.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges LIBTAYO om

- du har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen attackerar sina egna celler),
- du har genomgått en organtransplantation eller om du har fått eller planerar att få benmärgstransplantation med benmärg från en annan person (allogen hematopoietisk stamcellstransplantation),
- du har lung- eller andningsproblem,
- du har problem med levern,
- du har problem med njurarna,
- du har diabetes,
- du har något annat medicinskt tillstånd.

LIBTAYO verkar på ditt immunsystem. Det kan orsaka inflammation i delar av kroppen. Riskerna för dessa biverkningar kan vara högre om du har en redan förekommande autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler). Du kan även uppleva frekventa skov av din autoimmuna sjukdom, där majoriteten av fallen är lindriga.

Tala med läkare eller sjuksköterska om du har något av ovanstående tecken/symtom eller om du är osäker innan du ges LIBTAYO.

Var uppmärksam på biverkningar

LIBTAYO kan ge allvarliga biverkningar som du omedelbart måste tala om för läkare. Dessa problem kan hända när som helst under behandlingen och även efter att din behandling har avslutats. Du kan få mer än en biverkning samtidigt.

Dessa allvarliga biverkningar är:

- Hudproblem
- Lunginflammation (pneumonit).
- Inflammation i tarmarna (kolit).
- Inflammation i levern (hepatit).
- Problem i hormonproducerande körtlar – speciellt sköldkörtel, hypofysen, binjurarna och bukspottkörteln.
- Diabetes typ 1 inklusive diabetesketoacidosis (ansamling av syra i blodet orsakad av diabetes).
- Problem med njurarna (njurinflammation och njursvikt).
- Problem i centrala nervsystemet (såsom hjärnhinneinflammation).
- Reaktion i samband med infusion.
- Muskelproblem (inflammation i musklerna som kallas myosit).
- Inflammation i hjärtmuskeln (myokardit).
- En sjukdom där immunsystemet bildar för många annars normala infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter, som kan orsaka olika symtom (hemofagocyterande lymfohistiocytos) (se ”Eventuella biverkningar” för listan över tecken och symtom).
- Inflammation i bukspottkörteln, vilket kan omfatta buksmärta, illamående och kräkningar (pankreatit).
- Problem i andra delar av kroppen (se ”Eventuella biverkningar”).

Var vaksam på dessa biverkningar när du får LIBTAYO. Se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”. Tala omedelbart om för läkare om du har någon av dessa biverkningar.

Din läkare kan ge dig andra läkemedel för att förebygga allvarligare reaktioner och minska symtomen. Läkaren kan även senarelägga nästa dos av LIBTAYO eller helt avbryta behandlingen med LIBTAYO.

Barn och ungdomar

LIBTAYO ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och LIBTAYO

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala speciellt om för läkare om du tar eller har tagit följande:

- Ett läkemedel mot cancer som innehåller idelalisib.
- Läkemedel som hämmar immunförsvaret, såsom kortikosteroider t.ex. prednison. Sådana läkemedel kan påverka effekten av LIBTAYO. Däremot kan läkaren ge dig kortikosteroider för att minska biverkningarna som kan uppstå med LIBTAYO, efter att du påbörjat behandlingen med LIBTAYO.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.

- LIBTAYO kan orsaka fosterskador.
- Tala omedelbart om för läkare om du blir gravid under tiden som du behandlas med LIBTAYO.
- Om du är en kvinna i fertil ålder måste du använda ett effektivt preventivmedel
 - under tiden som du behandlas med LIBTAYO och
 - minst 4 månader efter att du behandlats med sista dosen.
- Tala med läkaren om effektiva preventivmedel som du måste använda under tiden för behandlingen.

Amning

- Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.
- Amma inte medan du behandlas med LIBTAYO och minst 4 månader efter att du behandlats med sista dosen.
- Det är inte känt om LIBTAYO passerar över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

LIBTAYO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Framför inte fordon eller använd maskiner om du känner dig trött, vänta tills du mår bättre.

Libtayo innehåller L-prolin

Detta läkemedel innehåller 105 mg L-prolin per 7 ml injektionsflaska motsvarande 15 mg/ml. L-prolin kan vara skadligt för patienter som har hyperprolinemi, en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av L-prolin i kroppen. Om du har hyperprolinemi, använd inte läkemedlet annat än på läkares rekommendation.

Libtayo innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 14 mg polysorbat 80 per 7 ml injektionsflaska motsvarande 2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du ges LIBTAYO

- LIBTAYO ges till dig på sjukhus eller klinik under överinseende av en erfaren läkare.
- LIBTAYO ges till dig som ett dropp i en ven (intravenös infusion).
- Infusionen ges under cirka 30 minuter.

Hur mycket LIBTAYO som ges

LIBTAYO ges vanligtvis vid en dos på 350 mg var tredje vecka.

När det ges för att förhindra att CSCC kommer tillbaka efter operation kan behandlingen ges som 350 mg var tredje vecka i 48 veckor, eller 350 mg var tredje vecka i 12 veckor följt av 700 mg var sjätte vecka i totalt 48 veckor.

Läkaren bestämmer hur mycket LIBTAYO som du ska få och hur många behandlingar du behöver.

Under behandlingen kommer du att få lämna blodprov för att kontrollera blodet för vissa biverkningar.

Om du glömt en behandlingstid

Om du missar en inbokad tid, fråga din läkare när ni kan boka en ny tid för nästa dos. Det är väldigt viktigt att du inte missar någon dos av läkemedlet.

Om du slutar att ges LIBTAYO

Avsluta inte behandlingen med LIBTAYO utan att först diskutera med läkare. Avslutande av behandling kan leda till att läkemedlets effekt försvinner.

Patientkort

Informationen i denna bipacksedel återfinns i det patientkort som du fått av din läkare. Det är viktigt att du behåller patientkortet och visar det för din partner eller vårdare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer att diskutera detta med dig och förklara riskerna och nyttan med behandlingen.

LIBTAYO verkar på ditt immunförsvar och kan orsaka inflammation i delar av din kropp (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”). Inflammation kan ge upphov till allvarliga skador på din kropp och kan behöva behandling eller kräva att du avslutar behandlingen med LIBTAYO. Vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande.

Uppsök omedelbart akut sjukvård om du får någon av följande biverkningar, eller om de förvärras:

- **Hudproblem** såsom utslag eller klåda, spruckna blåsor på huden, sår i munnen eller sår i andra slemhinnor.
- **Problem med lungorna (lunginflammation)** såsom ny eller förvärrad hosta, andningssvårigheter eller bröstsmärta.
- **Inflammation i tarmarna (kolit)** såsom frekvent diarré ofta blodblandad, fler avföringar än vanligt, svart eller tjärliknande avföring, kraftig magsmärta eller ömmande mage.
- **Inflammation i levern (hepatit)** såsom gulfärgning av hud eller ögonvitor, kraftigt illamående eller kräkningar, smärta på höger sida av magen (tarmarna), trötthet, mörkfärgad urin (tefärgad), lättare att få blåmärken eller blödningar än vanligt och mindre aptit än vanligt.
- **Problem i hormonproducerande körtlar** såsom huvudvärk som inte försvinner eller ovanlig huvudvärk, snabba hjärtslag, ökad svettning, känna sig mer frusen eller varm än vanligt, kraftig trötthet, yrsel eller svimning, viktökning eller viktnedgång, ökad hunger eller törst, håravfall, förstoppning, mörkare röst, mycket lågt blodtryck, behov av att kissa oftare, illamående eller kräkningar, magsmärta, ändrad sinnesstämning eller beteende (såsom minskad sexuell lust, vara irriterad eller glömsk).
- **Symtom på diabetes typ 1 eller diabetesketoacidosis** såsom ökad aptit och överdriven törst, behov att kissa oftare, viktnedgång, trötthetskänsla eller illamående, magsmärta, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnighet, sötaktig andedräkt, en söt eller metallisk smak i munnen eller annorlunda lukt på urin eller svett.
- **Problem med njurarna (njurinflammation och njursvikt)** såsom att behöva kissa mer sällan än vanligt, blodblandad urin, svullna fötter eller underben och minskad aptit.
- **Reaktioner i samband med infusion (kan vara allvarliga eller livshotande)** såsom frossa, skakningar eller feber, klåda eller utslag, rodnad eller svullet ansikte, andningssvårigheter eller väsande andning, yrsel eller svimningskänsla och smärta i rygg eller nacke, illamående, kräkningar eller buksmärta.

- **Problem i andra delar av kroppen** såsom följande:
 - **Problem i nervsystemet** såsom huvudvärk eller nackstelhet, feber, trötthetskänsla eller svaghet, frossa, kräkningar, förvirring, problem med minnet eller trötthetskänsla, ryckningar (krampfall), se och höra saker som inte är verkliga (hallucinationer), kraftig muskelsvaghet, stickningar, domningar, svaghet eller brännande smärta i armar eller ben, förlamning i extremiteterna.
 - **Muskel- och ledproblem** såsom ledvärk eller svullnad, muskelsmärta, svaghet eller stelhet.
 - **Problem med ögonen** såsom synförändring, ögonsmärta eller röda ögon, ljuskänslighet.
 - **Hjärt- och cirkulationsproblem** såsom ändrade hjärtslag, snabba hjärtslag, känsla av att hjärtat hoppar över ett hjärtslag eller en dunkande känsla, bröstsmärta, andnöd.
 - **Övrigt:** torrhet på flera ställen på kroppen såsom muntorrhet, torra ögon, torr i näsan, halsen och torr hud, blåmärken på huden eller blödning, förstörd lever och/eller mjälte, lymfkörtelförstoring.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar hos patienter behandlade med enbart cemiplimab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- trötthetskänsla
- muskelsmärta eller skelettsmärta
- utslag
- diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring)
- minskat antal röda blodkroppar
- illamående
- svag hungerkänsla
- klåda
- förstoppning
- hosta
- magsmärta (buksmärta)
- övre luftvägsinfektion.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- kräkning
- andnöd
- feber
- urinvägsinfektion
- huvudvärk
- svullnad (ödem)
- problem med sköldkörteln (hypertyreos och hypotyreos)
- förhöjt blodtryck
- förhöjda leverenzymnivåer i blodet
- fläckar av tjock, fjällande eller skrovlig hud (aktinisk keratos)
- hosta, lunginflammation
- reaktioner vid infusionsstället
- leverinflammation
- inflammation av tarmarna (diarré, oftare avföringsbehov än vanligt, avföring som är svart eller tjäraktig, svår mag-(buk)smärta eller ömhet)
- inflammation i munnen
- onormalt njurfunktionsprov
- inflammation i nerverna som orsakar stickningar, domning, svaghet eller brinnande smärta i armar eller ben
- inflammation i njurarna.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- ledsmärta, svullnad, ledinflammation och ledutgjutning
- blåmärken på huden eller blödning
- sköldkörtelinflammation
- hjärtmuskelinflammation, som kan visa sig som andfåddhet, oregelbundna hjärtslag, trötthetskänsla eller bröstsmärta
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna
- muskelsvaghet
- inflammation i hypofysen som finns i nedre delen av hjärnan
- hjärtsäcksinflammation
- torrhet i flera delar av kroppen såsom muntorrhet, torra ögon, torr i näsan, halsen och torr hud
- inflammation i muskler som kan innefatta muskelsmärta eller -svaghet (myosit) och vara förknippad med hudutslag (dermatomyosit)
- inflammation i magsäckens slemhinna
- muskelsmärta eller -stelhet (polymyalgia reumatika)
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit). Tecken och symtom kan inkludera magsmärta, illamående och kräkningar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- inflammation i membran som täcker hjärnan och ryggmärgen som kan orsakas av en infektion
- diabetes typ 1 som kan göra dig hungrigare eller törstigare än normalt, behov av att kissa oftare, viktnedgång, trötthetskänsla eller diabetesketoacidosis
- ögonsmärta, irritation, klåda eller röda ögon, inflammation, dimsyn, obehagskänsla, ljuskänslighet (uveit och keratit)
- tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghetskänsla och förlamning i armar och ben
- ett sjukdomstillstånd där musklerna blir svaga och snabbt trötta, muskelsmärta

Andra biverkningar som har rapporterats (ingen känd frekvens):

- avstötning av transplanterat organ
- inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan inkludera frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken
- hemofagocyterande lymfocytos. En sjukdom där ditt immunsystem bildar för många annars normala infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter. Symtomen kan inkludera förstörd lever och/eller mjälte, hudutslag, lymfkörtelförstoring, andningsproblem, benägenhet att få blåmärken, njurproblem och hjärtproblem
- Glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)
- Brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens).

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar hos patienter behandlade med cemiplimab i kombination med kemoterapi:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal röda blodkroppar
- håravfall
- muskelsmärta eller skelettsmärta
- illamående
- trötthetskänsla
- inflammation i nerverna som orsakar stickningar, domning, svaghet eller brinnande smärta i armar eller ben
- högt blodsocker
- minskad hungerkänsla

- förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet
- minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler)
- förstoppning
- minskat antal blodplättar
- andnöd
- utslag
- kräkningar
- viktninskning
- sömnsvärigheter
- diarré (lös avföring)
- låga nivåer i blodet av ett protein som kallas "albumin".

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- onormalt njurfunktionsprov
- problem med sköldkörteln (hypertyreos och hypotyreos)
- hosta, inflammation i lungorna
- klåda
- inflammation i njurarna
- inflammation av tarmarna (diarré, oftare avföringsbehov än vanligt, avföring som är svart eller tjäraktig, svår smärta eller ömhet i magen)
- ledsmärta, svullnad, ledinflammation och ledutgjutning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- inflammation i sköldkörteln
- infusionsrelaterade reaktioner
- diabetes typ 1 som kan göra dig hungrigare eller törstigare än normalt, behov av att kissa oftare, viktninskning och trötthetskänsla.

Andra biverkningar som har rapporterats (ingen känd frekvens):

- Glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)
- Brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LIBTAYO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska infusionslösningen administreras direkt efter spädningen. Om den spädda lösningen inte administreras direkt är förvaringstiden och -förhållandena användarens ansvar.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har demonstrerats enligt följande:

- i rumstemperatur upp till 25°C i högst 8 timmar från tiden för infusionsberedning till infusionsslut.
Eller
- i kylskåp vid 2°C-8°C i högst 10 dagar från tiden för spädning till infusionsslut. Låt lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är cemiplimab.

- 1 ml koncentrat innehåller 50 mg cemiplimab.
- Varje 7 ml injektionsflaska innehåller 350 mg cemiplimab.

Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-prolin, sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LIBTAYO koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar till lätt opalskimrande, färglös till ljusgul steril lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med 7 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

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

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Magyarország

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

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

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

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Användarinstruktioner

Beredning

- Kontrollera visuellt läkemedlet vad gäller partiklar och missfärgning innan administrering. LIBTAYO är en klar till lätt opalescent, färglös till ljusgul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar.
- Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller andra partiklar än spår av genomskinliga till vita partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp 7 ml (350 mg) från LIBTAYO injektionsflaska och överför till en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska. Blanda infusionslösningen försiktigt genom att rotera/vända infusionspåsen. Skaka inte lösningen. Den slutliga koncentrationen ska vara mellan 1 mg/ml och 20 mg/ml. Använd 2 injektionsflaskor för doser på 700 mg.
- LIBTAYO är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förvaring av beredd lösning

LIBTAYO innehåller inga konserveringsmedel.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska infusionslösningen administreras direkt efter spädningen. Om den spädda lösningen inte administreras direkt är förvaringstiden och -förhållandena användarens ansvar.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har demonstrerats enligt följande:

- i rumstemperatur upp till 25°C i högst 8 timmar räknat från tiden för infusionsberedning till infusionsslut.
Eller
- kylskåpsförvaring (2°C-8°C) i högst 10 dagar räknat från tiden för beredning till infusionsslut. Infusionslösning förvarad i kylskåp måste nå rumstemperatur innan administrering.

Får ej frysas.

Administrering

- LIBTAYO är endast avsett för intravenöst bruk. Det ges som intravenös infusion under 30 minuter genom en intravenös infart innehållande ett sterilt, icke-pyrogen, invändigt eller utvändigt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-5 µm).
- Administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa infart samtidigt.