

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIBTAYO 350 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 50 mg de cemiplimab.

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Dose recomendada

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

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

Alterações posológicas

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

As diretrizes detalhadas para o tratamento de reações adversas imunomediadas são descritas na Tabela 1 (ver também seções 4.4 e 4.8).

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

		Retomar LIBTAYO se a hipofisite melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, ou estiver clinicamente estável	
Insuficiência supra-renal	Grau 2 a 4	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução e reposição hormonal, conforme clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO se a insuficiência supra-renal melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, ou estiver clinicamente estável	
Diabetes mellitus tipo I	Grau 3 ou 4 (hiperglicemia)	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento com anti-hiperglicêmicos, conforme clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO quando a diabetes mellitus regressar ao Grau 0 a 1 ou estiver clinicamente estável	
Reações adversas cutâneas	Grau 2 com duração superior a 1 semana, Grau 3 ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN)	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a reação cutânea melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Grau 4 ou SJS ou TEN confirmada	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Reação cutânea imunomediada ou outras reações adversas imunomediadas em doentes com tratamento prévio com idelalisib	Grau 2	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento imediatamente, incluindo dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a reação cutânea ou outra reação adversa imunomediada melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Grau 3 ou 4 (excluindo endocrinopatias) ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente	Iniciar tratamento imediatamente, incluindo dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Nefrite com disfunção renal	Aumento da creatinina Grau 2	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
		Retomar LIBTAYO se a nefrite melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1 após redução de corticosteroides para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	Aumento da creatinina Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 2 ou 3 com base no tipo de reação	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento sintomático, incluindo dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, conforme clinicamente indicado seguida de redução

(incluindo mas não se limitando a encefalomielite paraneoplásica, meningite, miosite, rejeição de transplante de órgão sólido, doença de enxerto contra hospedeiro, síndrome de Guillain-Barré, inflamação do sistema nervoso central, polirradiculoneuropatia crónica inflamatória desmielinizante, encefalite, miastenia grave, neuropatia periférica, miocardite, pericardite, púrpura trombocitopénica imune, vasculite, artralgia, artrite, fraqueza muscular, mialgia, polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, queratite, estomatite, tiroidite)		Retomar o LIBTAYO se a reação adversa imunomediada melhorar e se mantiver no Grau 0 a 1, após redução de corticosteroide para ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente	
	<ul style="list-style-type: none"> – Grau 3 com base no tipo de reação ou Grau 4 (excluindo endocrinopatias) – Grau 3 ou 4 toxicidade neurológica – Grau 3 ou 4 miocardite ou pericardite – Reação adversa imunomediada de Grau 3 recorrente – Reações adversas imunomediadas persistentes de Grau 2 ou 3 com duração de 12 semanas ou mais (excluindo endocrinopatias) – Incapacidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10 mg ou menos de prednisona ou equivalente por dia, em 12 semanas 		Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas com a perfusão^a			
Reação relacionada com a perfusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir taxa de perfusão	Iniciar tratamento sintomático
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	

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

^a Ver também secções 4.4 e 4.8

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

Cartão de Alerta para o Doente

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Idosos

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes idosos. A exposição ao cemiplimab é semelhante em todas as faixas etárias (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Modo de administração

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

Não devem ser co-administrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Reações adversas imunomediadas

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

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

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

Pneumonite imunomediada

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

Colite imunomediada

Foram observados casos de diarreia ou colite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, em doentes a receber cemiplimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de diarreia e colite e tratados com alterações no tratamento com cemiplimab, anti-diarreicos e corticosteroides (ver secção 4.2).

Hepatite imunomediada

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

Endocrinopatias imunomediadas

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

Afecções da tiroide (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

Foram observadas afecções da tiroide imunomediadas em doentes a receber cemiplimab. As afecções da tiroide podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados em termos de alterações na função tiroideia no início do tratamento e periodicamente durante o mesmo, conforme indicado, com base em avaliação clínica (ver secção 4.8). Os doentes devem ser tratados com terapia de substituição hormonal (se indicada) e alterações no tratamento com cemiplimab. O hipertiroidismo deverá ser tratado de acordo com a prática médica padrão (ver secção 4.2).

Hipofisite

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

Insuficiência supra-renal

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

Diabetes mellitus tipo I

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

Reações adversas cutâneas imunomediadas

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

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

Ocorreram casos de SJS, TEN fatal e estomatite após 1 dose de cemiplimab em doentes com exposição anterior a idelalisib, que participaram num ensaio clínico que avaliava o cemiplimab no linfoma não Hodgkin (NHL), e que tiveram exposição recente a antibióticos contendo sulfonamidas (ver secção 4.8). Os doentes devem ser tratados com alterações no tratamento com cemiplimab e corticosteroides, conforme descrito acima (ver secção 4.2).

Nefrite imunomediada

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

Outras reações adversas imunomediadas

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

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

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

Reações relacionadas com a perfusão

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

Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes que tinham infecções ativas ou imunocomprometidos não foram incluídos no estudo principal. Para uma lista completa dos doentes excluídos dos ensaios clínicos, ver secção 5.1.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacocinética (FC) dos medicamentos com o cemiplimab.

Deverá ser evitada a utilização de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores antes de iniciar o cemiplimab excepto para doses fisiológicas de corticosteroide sistémico ($\leq 10\text{mg}/\text{dia}$ de prednisona ou equivalente) devido à potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia do cemiplimab. No entanto, os corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores podem ser usados após iniciar o cemiplimab para tratar reações adversas imunomediadas (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

Amamentação

Desconhece-se se o cemiplimab é segregado no leite humano. Está estabelecido que os anticorpos (incluindo a IgG4) são segregados no leite humano; o risco de aleitamento para recém-nascidos/bebés lactentes não pode ser excluído.

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

A segurança do cemiplimab foi avaliada em 591 doentes com neoplasias sólidas avançadas, incluindo 219 doentes com CEC, avançado que receberam cemiplimab em monoterapia em 2 estudos clínicos (R2810-ONC-1423 e R2810-ONC-1540). Destes 219 doentes, 131 doentes tiveram CECm (ganglionar ou distante) e 88 doentes tiveram CECl. Ocorreram reações adversas imunomediadas em 20,3% dos doentes tratados com cemiplimab em ensaios clínicos, incluindo Grau 5 (0,7%), Grau 4 (1,2%) e Grau 3 (6,3%). As reações adversas imunomediadas conduziram a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 4,4% dos doentes. As reações adversas imunomediadas mais frequentes foram hipotireoidismo (7,1%), pneumonia (3,7%), reações adversas cutâneas (2,0%), hipertireoidismo (1,9%) e hepatite (1,9%) (ver “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo, Advertências e precauções especiais de utilização na secção 4.4 e Alterações de tratamento recomendadas na secção 4.2). As reações adversas foram graves em 8,6% dos doentes e conduziram a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 5,8% dos doentes.

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

Tabela de resumo das reações adversas

As reações adversas são listadas na Tabela 2 segundo a classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Tabela das reações adversas em doentes tratados com cemiplimab			
Classe de sistemas de órgãos termo preferido	Graus 1-5 (Categoria frequência)	Graus 1-5 (%)	Graus 3-5 (%)
Doenças do sistema imunitário			
Reações relacionadas com a perfusão	Frequente	4,1	0
Síndrome de Sjögren	Pouco frequente	0,5	0
Púrpura trombocitopénica imune	Pouco frequente	0,2	0
Vasculite	Pouco frequente	0,2	0
Rejeição de órgãos sólidos transplantados ^a	Desconhecido	--	--
Doenças endócrinas			
Hipotiroidismo	Frequente	9,6	0
Hipertiroidismo	Frequente	2,7	0
Diabetes mellitus tipo I ^b	Pouco frequente	0,7	0,7
Insuficiência supra-renal	Pouco frequente	0,5	0,5
Hipofisite	Pouco frequente	0,5	0,5
Tiroidite	Pouco frequente	0,2	0
Doenças do sistema nervoso			
Encefalomielite paraneoplásica	Pouco frequente	0,2	0,2
Polirradiculoneuropatia crónica inflamatória desmielinizante	Pouco frequente	0,5	0
Encefalite	Pouco frequente	0,5	0,5
Meningite ^c	Pouco frequente	0,5	0,5
Síndrome de Guillain-Barré	Pouco frequente	0,2	0,2
Inflamação do sistema nervoso central	Pouco frequente	0,2	0
Neuropatia periférica ^d	Pouco frequente	0,5	0
<i>Miastenia gravis</i>	Pouco frequente	0,2	0
Afeções oculares			
Queratite	Pouco frequente	0,5	0
Cardiopatias			
Miocardite ^e	Pouco frequente	0,5	0,5
Pericardite ^f	Pouco frequente	0,5	0,5
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Pneumonite	Frequente	5,9	2,3
Dispneia ^g	Frequente	2,6	0,3
Doenças gastrointestinais			
Diarreia ^h	Muito frequente	13,2	0,5
Estomatite	Frequente	2,4	0
Afeções hepatobiliares			
Hepatite ⁱ	Frequente	1,4	1,4

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea ^j	Muito frequente	23,3	1,4
Prurido ^k	Muito frequente	12,3	0
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgia	Frequente	5,0	0
Dor musculoesquelética ^l	Frequente	4,1	0,5
Artrite ^m	Frequente	1,4	0,5
Fraqueza muscular	Pouco frequente	0,9	0
Polimialgia reumática	Pouco frequente	0,5	0
Miosite ^g	Raro	< 0,1	< 0,1
Doenças renais e urinárias			
Nefrite	Pouco frequente	0,5	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga ⁿ	Muito frequente	21,5	0,9
Exames complementares de diagnóstico			
Aumento da alanina aminotransferase	Frequente	5,5	0,5
Aumento do aspartato aminotransferase	Frequente	5,0	0,9
Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Frequente	2,7	0
Aumento da creatinina no sangue	Frequente	1,8	0

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

- a. Evento pós-comercialização
- b. Diabetes mellitus tipo 1 é um termo composto que inclui diabetes mellitus, cetoacidose diabética e diabetes mellitus tipo 1.
- c. Meningite é um termo composto que inclui meningite e meningite asséptica.
- d. Neuropatia periférica é um termo composto que inclui neuropatia periférica e neurite
- e. Miocardite é um termo composto que inclui miocardite autoimune e miocardite
- f. Pericardite é um termo composto que inclui pericardite autoimune e pericardite
- g. A frequência foi baseada em 2184 doentes de estudos clínicos em curso nos vários tipos de cancro.
- h. Diarreia é um termo composto que inclui diarreia e colite.
- i. Hepatite é um termo composto que inclui hepatite e hepatite autoimune.
- j. Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção máculopapulosa, erupção cutânea, dermatite, erupção cutânea generalizada, dermatite bolhosa, erupção medicamentosa, eritema, penfigóide, psoríase, erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção pruriginosa e reação cutânea.
- k. Prurido é um termo composto que inclui prurido e prurido alérgico.
- l. Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dorsalgia, dor musculoesquelética, mialgia, dor cervical e dor nas extremidades.
- m. Artrite é um termo composto que inclui artrite e poliartrite.
- n. Fadiga é um termo composto que inclui fadiga e astenia.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas selecionadas descritas abaixo baseiam-se na segurança do cemiplimab em 591 doentes em estudos clínicos não controlados.

Reações adversas imunomediadas (ver secção 4.2 e secção 4.4)

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite imunomediada em 22 (3,7%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 2 (0,3%) doentes com pneumonite de Grau 5, 2 (0,3%) doentes com pneumonite de Grau 4 e 6 (1,0%) doentes com pneumonite de Grau 3. A pneumonite imunomediada conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 11 (1,9%) dos 591 doentes. Entre os 22 doentes com pneumonite imunomediada, o tempo médio de início das reações foi de 3,8 meses (intervalo: 7 dias a 18 meses) e a

duração média da pneumonite foi de 21,5 dias (intervalo: 5 dias a 6,5 meses). Dezoito doentes (3,0%) receberam corticosteroides em doses elevadas por uma média de 8,5 dias (intervalo: 1 dia a 5,9 meses). A resolução da pneumonite tinha ocorrido em 14 (63,6%) dos 22 doentes no momento da análise dos dados.

Colite imunomediada

Ocorreu diarreia ou colite imunomediada em 7 (1,2%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 2 (0,3%) com diarreia ou colite imunomediada de Grau 3. A diarreia ou colite imunomediada conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 1 (0,2%) dos 591 doentes. Entre os 7 doentes com diarreia ou colite imunomediada, o tempo médio de início das reações foi de 3,8 meses (intervalo: 15 dias a 6,0 meses) e a duração média da diarreia ou colite imunomediada foi de 30 dias (intervalo: 4 dias a 8,6 meses). Quatro doentes (0,7%) com diarreia ou colite imunomediada receberam corticosteroides em doses elevadas por uma média de 29 dias (intervalo: 19 dias a 2,0 meses). A resolução da diarreia ou colite imunomediada tinha ocorrido em 4 (57,1%) dos 7 doentes no momento da análise dos dados.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada em 11 (1,9%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (0,2%) doente com hepatite imunomediada de Grau 5, 1 (0,2%) doente de Grau 4 e 9 (1,5%) doentes de Grau 3. A hepatite imunomediada conduziu à descontinuação permanente do cemiplimab em 5 (0,8%) dos 591 doentes. Entre os 11 doentes com hepatite imunomediada, o tempo médio de início das reações foi de 1,0 mês (intervalo: 7 dias a 4,2 meses) e a duração média da hepatite foi de 15 dias (intervalo: 8 dias a 2,7 meses). Dez (1,7%) doentes com hepatite imunomediada receberam corticosteroides em doses elevadas por uma média de 10,5 dias (intervalo: 2 dias a 1,9 meses). A resolução da hepatite tinha ocorrido em 8 (72,7%) dos 11 doentes no momento da análise dos dados.

Endocrinopatias imunomediadas

Ocorreu hipotireoidismo em 42 (7,1%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (0,2%) doente com hipotireoidismo de Grau 3. Nenhum doente descontinuou o cemiplimab devido a hipotireoidismo. Entre os 42 doentes com hipotireoidismo, o tempo médio de início das reações foi de 4,2 meses (intervalo: 15 dias a 18,9 meses).

Ocorreu hipertireoidismo em 11 (1,9%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (0,2%) doente com hipertireoidismo de Grau 3. Nenhum doente descontinuou o cemiplimab devido a hipertireoidismo. Entre os 11 doentes com hipertireoidismo, o tempo médio de início das reações foi de 1,9 meses (intervalo: 28 dias a 14,8 meses).

Ocorreu insuficiência supra-renal em 3 (0,5%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 1 (0,2%) doente com insuficiência supra-renal de Grau 3. Nenhum doente descontinuou o cemiplimab devido a insuficiência supra-renal. Entre os 3 doentes com insuficiência supra-renal, o tempo médio de início das reações foi de 11,5 meses (intervalo: 10,4 meses a 12,3 meses). Um dos 3 doentes foi tratado com corticosteroides sistêmicos.

Ocorreu hipofisite imunomediada em 1 (0,2%) dos 591 doentes a receber cemiplimab. O evento foi hipofisite de Grau 3.

Ocorreu diabetes mellitus tipo I sem uma etiologia alternativa em 4 (0,7%) dos 591 doentes, incluindo 3 (0,5%) doentes com Grau 4 e 1 (0,2%) doente com diabetes mellitus tipo 1 de Grau 3. A diabetes mellitus tipo 1 conduziu a descontinuação permanente do cemiplimab em 1 (0,2%) dos 591 doentes. Entre os 4 doentes com diabetes mellitus tipo 1, o tempo médio para início das reações foi de 2,3 meses (intervalo: 28 dias a 6,2 meses).

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Ocorreram reações adversas cutâneas imunomediadas em 12 (2,0%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 6 (1,0%) doentes com reações adversas cutâneas imunomediadas de Grau 3. As reações adversas cutâneas imunomediadas conduziram a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 2 (0,3%) dos 591 doentes. Entre os 12 doentes com reações adversas cutâneas

imunomediadas, o tempo médio para início das reações foi de 1,5 meses (intervalo: 2 dias a 10,9 meses) e a duração média foi de 4,4 meses (intervalo: 14 dias a 9,6 meses). Nove doentes (1,5%) com reações adversas cutâneas imunomediadas receberam corticosteroides em doses elevadas por uma média de 16 dias (intervalo: 7 dias a 2,6 meses). A resolução tinha ocorrido em 6 (50%) dos 12 doentes no momento da análise dos dados.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite imunomediada em 3 (0,5%) dos 591 doentes a receber cemiplimab, incluindo 2 (0,3%) doentes com nefrite imunomediada de Grau 3. A nefrite imunomediada conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 1 (0,2%) dos 591 doentes. Entre os 3 doentes com nefrite imunomediada, o tempo médio para início das reações foi de 1,8 meses (intervalo: 29 dias a 4,1 meses) e a duração média da nefrite foi de 18 dias (intervalo: 9 dias a 29 dias).

Dois (0,3%) doentes com nefrite imunomediada receberam corticosteroides em doses elevadas por um período médio de 1,5 meses (intervalo: 16 dias a 2,6 meses). A resolução da nefrite tinha ocorrido em todos os doentes no momento da análise dos dados.

Outras reações adversas imunomediadas

Ocorreram as seguintes reações adversas imunomediadas, clinicamente significativas, a uma incidência menor que 1% dos 591 (salvo indicação em contrário) doentes tratados com cemiplimab. Os eventos foram de Grau 3 ou inferior, salvo indicação em contrário:

Doenças do sistema nervoso: meningite^a (Grau 4), encefalomielite paraneoplásica (Grau 5), síndrome de Guillain-Barré, inflamação do sistema nervoso central: polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica, encefalite^b, miastenia gravis, neuropatia periférica^c.

Cardiopatias: Miocardite^d, pericardite^e

Doenças do sistema imunitário: Púrpura trombocitopénica imune

Vasculopatias: Vasculite

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Artralgia (1,4%), artrite^f, fraqueza muscular, mialgia, polimialgia reumática,, síndrome de Sjögren,

Afecções oculares: Queratite

Doenças gastrointestinais: Estomatite

Doenças endócrinas: tiroidite

^a inclui meningite e meningite asséptica

^b inclui encefalite e encefalite não infecciosa

^c inclui neurite e neuropatia periférica

^d inclui miocardite autoimune e miocardite

^e inclui pericardite autoimune e pericardite

^f inclui artrite e poliartrite

Reações relacionadas com a perfusão

Ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 54 (9,1%) dos 591 doentes tratados com cemiplimab, incluindo 1 (0,2%) doente com reação relacionada com a perfusão de Grau 3. A reação relacionada com perfusão conduziu a uma descontinuação permanente do cemiplimab em 2 (0,3%) doentes. Os sintomas mais comuns da reação relacionada com a perfusão foram náuseas, pirexia, vômitos, dor abdominal, arrepios e rubor. Todos os doentes recuperaram da reação relacionada com a perfusão.

Imunogenicidade

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais. Código ATC: L01XC33.

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do cemiplimab em doentes com CECm (ganglionar ou distante) ou CECl que não foram candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia curativa foram avaliadas num ensaio clínico, R2810-ONC-1540 (Estudo clínico 1540). O estudo clínico 1540 foi um estudo de fase 2, em regime aberto, multicêntrico, no qual participaram 193 doentes com CECm ou CECl, com um período de monitorização médio combinado de 9,4 meses no total. A duração do seguimento mediano foi de 16,5 meses para o grupo CECm 3 mg/kg a cada 2 semanas (Q2W), 9,3 meses para o grupo CECl 3 mg/kg Q2W e 8,1 meses para o grupo CECm 350 mg Q3W.

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

No estudo clínico 1540, os doentes receberam cemiplimab até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão do tratamento planeado [3 mg/kg Q2W durante 96 semanas, ou 350 mg Q3W durante 54 semanas]. No caso dos doentes com doença localmente avançada mostrarem resposta suficiente ao tratamento, a cirurgia com intenção curativa era permitida. Foram realizadas avaliações de resposta do tumor a cada 8 ou 9 semanas (para doentes que recebem 3 mg/kg Q2W ou 350 mg a

Q3W, respetivamente). O endpoint primário do estudo clínico 1540 foi a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada, avaliada por análise central independente (ICR). Para doentes com CECm sem lesões alvo visíveis externamente, a ORR foi determinada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para doentes com lesões alvo visíveis externamente (CEC1a e CECm), a ORR foi determinada por um endpoint composto que integrou avaliações ICR de dados radiológicos (RECIST 1.1) e fotografia médica digital (critérios da OMS). Os principais endpoints secundários foram a duração da resposta (DOR) por ICR. Outros endpoints secundários incluíram ORR e DOR pela avaliação do investigador (IA), sobrevivência livre sem progressão (PFS) por ICR e IA, sobrevivência global (OS), taxa de resposta completa (CR) por ICR e alteração nas pontuações nos resultados notificados pelos doentes no *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

Os resultados são apresentados a partir de 193 doentes no estudo 1540. Destes 193 doentes, 115 tinham CECm e 78 tinham CEC1a. A idade mediana foi de 72 anos (intervalo: 38 a 96). Setenta e oito (40,4%) doentes tinham 75 anos ou mais, 66 doentes (34,2%) tinham entre 65 e 75 anos, e 49 doentes (25,4%) tinham menos de 65 anos. Um total de 161 (83,4%) doentes eram do sexo masculino e 187 (96,9%) doentes eram caucasianos; a PD ECOG era de 0 (44,6%) e 1 (55,4%). Trinta e três e 7/10 por cento (33,7%) dos doentes receberam, no mínimo, uma terapêutica sistémica oncológica prévia, 90,2% dos doentes receberam cirurgia prévia relacionada com o cancro e 67,9% dos doentes receberam radioterapia prévia. Entre os doentes com CECm, 76,5% apresentaram metástases distantes e 22,6% apresentaram apenas metástases ganglionares.

Os resultados de eficácia para o Estudo 1540 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia - Estudo 1540 - CEC metastizado por grupo de dose, CEC localmente avançado			
	CECm Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Grupo 1) (N = 59)	CEC1a Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Grupo 2) (N = 78)	CECm Cemiplimab: 350 mg Q3W (Grupo 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
Taxa de resposta objetiva (ORR)^a confirmada			
ORR	49,2%	43,6%	41,1%
IC de 95% para ORR	(35,9, 62,5)	(32,4, 55,3)	(28,1, 55,0)
Resposta completa (CR) ^b	16,9%	12,8%	5,4%
Resposta parcial (PR)	32,2%	30,8%	35,7%
Doença estável (SD)	15,3%	35,9%	14,3%
Progressão de doença (PD)	16,9%	11,5%	25,0%
Duração da resposta (DOR)			
Mediana ^c (meses)	NR	NR	NR
Intervalo (meses)	2,8-21,6+	1,9 – 24,2+	2,1-11,1+
Doentes com DOR ≥ 6 meses, %	93,1%	67,6%	65,2%
Tempo de resposta			
Mediana(meses) intervalo (min:max)	1,9 (1,7: 9,1)	1,9 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 8,3)
Sobrevivência livre de progressão (PFS)^{a, c}			
6 meses (95% IC)	65,8% (51,8, 76,7)	71,5% (58,9, 80,9)	59,3% (45,0, 71,0)
12 meses	52,9%	58,1%	47,4%

(95% IC)	(39,0, 65,0)	(43,7, 70,0)	(29,6, 63,3)
Sobrevivência global^{a, c}			
12 meses (95% IC)	81,3% (68,7, 89,2)	93,2% (84,4, 97,1)	76,1% (56,9, 87,6)

A recolha dos dados terminou a 20 de setembro de 2018 para os doentes dos Grupos 1 e 3 e a 10 de outubro de 2018 para os doentes do Grupo 2.

IC: intervalo de confiança; ICR: Revisão Central Independente; NR: Não alcançado; +: Em andamento na última avaliação; Q2W: a cada 2 semanas; Q3W: a cada 3 semanas

- a. Nos grupos 1, 2 e 3, as durações medianas de monitorização foram 16,5, 9,3 e 8,1 meses, respetivamente.
- b. Inclui apenas doentes com recuperação completa do envolvimento cutâneo prévio; Os doentes com CECLa no Estudo 1540 requereram biópsia para confirmar a CR.
- c. Baseado nas estimativas de Kaplan Meier.

Eficácia e estadió PD-L1

A atividade clínica foi observada independentemente da expressão de PD-L1. A relação entre a expressão de PD-L1 e a eficácia foi analisada post-hoc em doentes com amostras de tecido disponíveis. No geral, nos estudos 1423 e 1540, os resultados do IHC PD-L1 estavam disponíveis para 75 doentes com CEC avançado. Entre 22 doentes com CEC avançado com PD-L1 <1%, a ORR por ICR foi de 40,9% (9/22). Entre 53 doentes com CEC avançado com PD-L1 ≥1%, a ORR foi de 54,7% (29/53). Entre 21 doentes com CECm, a ORR foi de 60% (3/5) em doentes com PD-L1 <1% e 56,3% (9/16) entre doentes com PD-L1 ≥1%. Entre 54 doentes com CECLa, ORR foi de 35,3% (6/17) em doentes com PD-L1 <1% e 54,1% (20/37) entre doentes com PD-L1 ≥1%.

População idosa

Dos 219 doentes com CECm e CECLa tratados com cemiplimab, 25,1% (55/219) tinham menos de 65 anos, 34,2% (75/219) tinham entre 65 e 75 anos, e 40,6% (89/219) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre estes indivíduos e indivíduos mais jovens.

Nos 193 doentes em termos de eficácia, a ORR por ICR (IC de 95%) foi de 40,8% (27,0%, 55,8%) em doentes com menos de 65 anos, 48,5% (36,0%, 61,1%) em doentes entre os 65 e 75 anos, e 43,6% (32,4%, 55,3%) em doentes com 75 anos ou mais.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com cemiplimab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de todas as condições, incluindo na categoria de neoplasia maligna, salvo tecido hemapoietico e linfóide (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Este medicamento foi autorizado ao abrigo do chamado regime de "aprovação condicional". Isto significa que são esperadas mais evidências sobre este medicamento. A Agência Europeia do Medicamento irá rever as novas informações sobre este medicamento pelo menos todos os anos e este RCM será atualizado conforme necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados de concentração foram recolhidos em 548 doentes com diversos tumores sólidos, incluindo 178 doentes com CEC que receberam cemiplimab. Em dosagens de 1 mg/kg a 10 mg/kg a Q2W e 350 mg a Q3W, a cinética do cemiplimab foi observada como sendo linear e proporcional à dose, sugerindo saturação da via alvo-mediada ao longo do intervalo de dosagem.

Em doentes com CEC, a exposição do cemiplimab no estado estacionário a 350 mg Q3W (N=53) e a 3 mg/kg Q2W (N=135) é semelhante. Em 350 mg Q3W, as concentrações médias de cemiplimab no estado estacionário variaram entre um C_{min} de 63 mg/l e uma concentração no final da perfusão (C_{max}) de 151 mg/l. A exposição no estado estacionário é alcançada após, aproximadamente, 4 meses de tratamento.

Absorção

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

Distribuição

O cemiplimab é distribuído, em primeiro lugar, no sistema vascular com um volume de distribuição em estado estacionário (V_{ss}) de 5,2 litros.

Biotransformação

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

Eliminação

A depuração do cemiplimab é linear com doses de 1 mg/kg a 10 mg/kg a cada duas semanas. A depuração do cemiplimab após a primeira dose é de, aproximadamente, 0,33 l/dia. A depuração total parece diminuir em, aproximadamente, 35% ao longo do tempo, resultando numa depuração de estado estacionário (CL_{ss}) de 0,21 l/dia; a diminuição de CL não é considerada como clinicamente relevante. O intervalo de dosagem em estado estacionário é de 19,4 dias.

Linearidade/não linearidade

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

Populações especiais

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

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal na exposição ao cemiplimab foi avaliado por uma análise FC da população em doentes com compromisso renal ligeiro (CL_{cr} 60 a 89 ml/min; n=197), moderado (CL_{cr} 30 a 59 ml/min; n=90) ou grave (CL_{cr} 15 a 29 ml/min; n=4). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição ao cemiplimab entre os doentes com compromisso renal e doentes com função renal normal. O cemiplimab não foi avaliado em doentes com CL_{cr} <25 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na exposição ao cemiplimab foi avaliado pela análise FC da população. Nos doentes com compromisso hepático ligeiro (n=5) (bilirrubina total [*total bilirubin*, TB] superior a 1,0 a 1,5 vezes o limite máximo do normal [ULN] e qualquer AST) não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição do cemiplimab comparativamente a doentes com função hepática normal. O cemiplimab não foi avaliado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Não existiam dados suficientes sobre doentes com compromisso hepático moderado ou grave para as doses recomendadas (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos para testar o potencial do cemiplimab em termos de carcinogenicidade ou genotoxicidade.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir
30 meses

Após abertura

Depois de aberto, o medicamento deverá ser diluído e a perfusão realizada imediatamente (ver secção 6.6 para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração).

Após a preparação da perfusão

Após a preparação, administre imediatamente a solução diluída. Caso a solução diluída não seja imediatamente administrada, poderá ser conservada temporariamente:

- à temperatura ambiente até 25°C por um período não superior a 8 horas desde o momento de preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão. Ou
- sob refrigeração de 2°C a 8°C por um período não superior a 24 horas a partir do momento da preparação da solução para perfusão até ao final da perfusão. Não congelar. Permita que a solução diluída fique à temperatura ambiente antes da administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco por abrir
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Cada embalagem contém 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação e administração

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
Irlanda

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

EU/1/19/1376/001

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

Data da primeira autorização: 28 de junho de 2019

Data da última renovação: 20 de maio de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Julho de 2020

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