LIBTAYO® (cemiplimabe)

Solução para infusão 350 MG/ 7 ML

LIBTAYO®
cemiplimabe
50 mg/mL

APRESENTAÇÕES
Solução para diluição para infusão 350 mg/7 mL: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 7 mL.

USO INTRAVENOSO (IV)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
LIBTAYO 350 mg/7 mL:
Cada mL da solução para diluição para infusão contém 50 mg de cemiplimabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, prolina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

Carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC)
LIBTAYO é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC) metastático ou pacientes com CEC localmente avançado (CECla) que não são candidatos a cirurgia ou radioterapia curativas.

LIBTAYO é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com CEC cutâneo com alto risco de recorrência após cirurgia e radioterapia**.**

Carcinoma basocelular (CBC)
LIBTAYO é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma basocelular (CBC) localmente avançado ou metastático previamente tratado com inibidor da via Hedgehog ou para os quais um inibidor da via Hedgehog não é adequado.

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)
LIBTAYO é indicado em monoterapia, para tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com alta expressão de PD-L1 (TPS - Índice de Proporção do Tumor ≥ 50% conforme determinado em teste validado), sem mutações nos genes EGFR, ALK ou ROS1, que apresentem:

- CPNPC localmente avançado e que não são candidatos a quimiorradiação definitiva ou
- CPNPC metastático

LIBTAYO em combinação com quimioterapia à base de platina é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC cujos tumores não apresentam mutações nos genes EGFR, ALK ou ROSI e são:

- localmente avançados, onde os pacientes não são candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou
- metastáticos.

Câncer de colo do útero
LIBTAYO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de colo do útero que progrediram durante ou após quimioterapia prévia à base de platina e aqueles que requerem terapia sistêmica adicional para tratar doença metastática ou recorrente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC)

CEC avançado
A eficácia e segurança de LIBTAYO em pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas metastático (CECm) (nodal ou distante) ou localmente avançado (CECla) que não eram candidatos a cirurgia ou radiação curativa foram demonstradas em 2 estudos clínicos prospectivos, Estudo 1423 e Estudo 1540. O estudo 1423 foi um estudo multicêntrico aberto em 398 pacientes com uma variedade de tumores sólidos avançados. Incluiu 26 pacientes com CEC avançado (16 pacientes com CECm e 10 pacientes com CECla) que foram tratados com LIBTAYO em monoterapia. O estudo 1540 foi um estudo multicêntrico aberto que envolveu 193 pacientes com CEC avançado nos Grupos 1 a 3: 59 pacientes com CECm tratados

com LIBTAYO 3 mg/kg a cada 2 semanas (Q2W) (Grupo 1), 78 pacientes com CECla tratados com LIBTAYO 3 mg/kg Q2W (Grupo 2), 56 pacientes com CECm tratados com LIBTAYO 350 mg Q3W (Grupo 3).

Ambos os estudos excluíram pacientes com doença autoimune que necessitaram de terapia sistêmica com agentes imunossupressores dentro de 5 anos; história de transplante de órgão sólido; tratamento prévio com anti-PD-1 / PD-L1 ou outra terapia inibidora de "checkpoints" imunológicos; infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C; metástase cerebral ou escore de desempenho ECOG ≥ 2.

Os pacientes em ambos os estudos receberam LIBTAYO como perfusão intravenosa durante 30 minutos até progressão inequívoca da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão do tratamento planejado [3 mg/kg a cada 2 semanas (Q2W) durante 48 semanas no Estudo 1423 ou 96 semanas (Grupos 1 e 2) no Estudo 1540 ou 350 mg a cada 3 semanas (Q3W) durante 54 semanas (Grupo 3) no Estudo 1540]. Os pacientes poderiam continuar o tratamento além da progressão inicial, a critério do investigador. Se os pacientes com doença localmente avançada apresentassem resposta suficiente ao tratamento, a cirurgia com intenção curativa era permitida. As avaliações da resposta tumoral foram realizadas a cada 8 ou 9 semanas. O desfecho primário foi confirmado - taxa de resposta objetiva (TRO), definida como resposta completa (RC) mais resposta parcial (RP) conforme avaliado por revisão central independente (RCI). Para pacientes com CECm sem lesões alvo visíveis externamente, a TRO foi determinada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para pacientes com lesões alvo externamente visíveis (CECla e CECm), a TRO foi determinada por um desfecho composto que integrou as avaliações de RCI de dados radiológicos (RECIST 1.1) e fotografia médica digital (critérios da OMS). O desfecho secundário principal foi a duração da resposta (DR). Outros desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), taxa de resposta completa (TRC) e mudança nas pontuações nos resultados relatados pelos pacientes no Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30). A análise de eficácia primária para cada grupo foi realizada quando todos os pacientes tiveram a oportunidade de pelo menos 6 meses de acompanhamento.

Estudo 1540
A análise de eficácia apresenta resultados de 193 pacientes com CEC avançado no Estudo 1540 Grupos 1 a 3. Destes 193 pacientes, 115 tinham CECm (nodal ou distante) e 78 tinham CECla com uma idade média de 72 anos (variação: 38 a 96); 78 (40,4%) pacientes tinham 75 anos ou mais. Um total de 161 (83,4%) pacientes eram do sexo masculino e 187 (96,9%) eram brancos; o escore de desempenho do ECOG foi 0 em 86 pacientes (44,6%) e 1 em 107 pacientes (55,4%). Sessenta e cinco (33,7%) pacientes haviam recebido pelo menos uma terapia sistêmica anticâncer anterior, 157 (81,3%) pacientes haviam passado por cirurgia prévia relacionada ao câncer e 131 (67,9%) pacientes haviam recebido radioterapia prévia. Entre os pacientes com CECm, 88 (76,5%) tinham metástases à distância e 26 (22,6%) tinham apenas metástases nodais.

No momento da análise primária, a duração mediana do acompanhamento foi de 7,9 meses, 9,3 meses e 8,1 meses para os Grupos 1, 2 e 3, respectivamente. No momento da análise final, a duração mediana do acompanhamento foi de 18,5 meses, 15,5 meses e 17,3 meses para os Grupos 1, 2 e 3, respectivamente.

Na análise primária, a taxa de RC e TRO para o Grupo 1 foram de 6,8% e 47,5%, respectivamente. Na análise final, a taxa de RC e TRO foram de 20,3% e 50,8%, respectivamente, para este grupo. Na análise primária, a taxa de RC e TRO para o Grupo 2 foram de 12,8% e 43,6%, respectivamente. Na análise final, a taxa de RC e TRO foram de 12,8% e 44,9%, respectivamente, para este grupo. Na análise primária, a taxa de RC e TRO para o Grupo 3 foram de 5,4% e 41,1%, respectivamente. Na análise final, a taxa de RC e TRO foram de 19,6% e 46,4%, respectivamente, para este grupo.

No momento da análise primária para os Grupos 1 a 3, foram observadas TROs semelhantes com duração mediana de acompanhamento de 7,9 a 9,3 meses. TROs semelhantes foram observados nos Grupos 1 a 3 no momento da análise final, com duração média de acompanhamento de 15,5 a 18,5 meses. Noventa e um (47,2%) pacientes apresentaram RC ou RP nos Grupos 1 a 3 no momento da análise final. A taxa de resposta completa aumenta ao longo do tempo para pacientes com CECm (grupos 3 mg/kg Q2W e 350 mg Q3W combinados) e para pacientes CECla (3 mg/kg Q2W), conforme mostrado na Figura 1.

No momento da análise final, a duração mediana do acompanhamento para a população de CEC avançado combinado (Grupos 1 a 3) era de 15,7 meses. A duração da resposta (DR) foi de 41,3 meses. O tempo médio de resposta foi de 2,1 meses (intervalo: 1,7 a 22,8 meses) e o tempo médio de RC foi de 11,3 meses (intervalo: 1,8 a 22,8 meses) para a população geral do estudo.

Os resultados de eficácia do Estudo 1540 Grupos 1 a 3 estão apresentados na Tabela 1 e Figuras 1, 2 e 3.

Tabela 1: Resultados de eficácia para Estudo 1540 (Análise Final) - CEC metastático, CEC localmente avançado e CEC combinado.

Desfechos de Eficácia	CEC Metastático LIBTAYO 3 mg/kg every 2 weeks (Grupo 1)	CEC localmente avançado LIBTAYO 3 mg/kg every 2 weeks (Grupo 2)	CEC Metastático LIBTAYO 350 mg every 3 weeks (Grupo 3)	CEC combinado (Grupos 1 a 3)
	N = 59	**N = 78**	**N = 56**	**N = 193**
Duração média de acompanhamento (meses) Intervalo (meses)	18,5 1,1 – 41,0	15,5 0,8 – 43,2	17,3 0,6 – 43,4	15,7 0,6 – 43,4
Melhor resposta global (MRG)[a]				
Taxa de Resposta Objetiva Confirmada TRO % 95% IC	50,8% (37,5; 64,1)	44,9% (33,6; 56,6)	46,4% (33,0; 60,3)	47,2 (39,9; 54,4)
Taxa de Resposta Completa (TRC)[b,c]	20,3%	12,8%	19,6%	17,1%
Taxa de Resposta Parcial (TRP)	30,5%	32,1%	26,8%	30,1%
Taxa da doença estável (DE)	15,3%	34,6%	14,3%	22,8%
Taxa de doença progressiva (DP)	16,9%	12,8%	25,0%	17,6%
Duração da Resposta (DR)				
Média[d] (meses)	NA	41,9	41,3	41,3
Variação (meses)	2,8 – 38,9	1,9 – 54,6	4,2 – 46,3	1,9 – 54,6
Pacientes com DR observada ≥ 6 meses, n(%)[e]	28 (93,3%)	31 (88,6%)	25 (96,2%)	84 (92,3%)
Pacientes com DR observada ≥ 12 meses, n (%)[e]	23 (76,7%)	24 (68,6%)	23 (88,5%)	70 (76,9%)
Tempo até Resposta (meses)				
Média Extensão (meses)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)	2,1 (1,7; 22,8)
Sobrevida livre de progressão (SLP)[d]				
6 meses (95% IC)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)	67,0% (59,7; 73,4)
12 meses (95% IC)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)	56,4% (48,7; 63,3)
Sobrevida global (SG)[d,f]				
12 meses (95% IC)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)	82,8% (76,6; 87,6)
Taxa de Controle de Duração de Doença (TCDD) em 16 semanas				
TCDD % (95% IC)	61,0% (47,4; 73,5)	62,8% (51,1; 73,5)	57,1% (43,2; 70,3)	60,6% (53,3; 67,6)

IC: intervalo de confiança; NA: não alcançado;

[a] Pacientes não avaliáveis e não RC/não DP não são apresentados nos resultados MRG.

[b] Inclui apenas pacientes com cicatrização completa do comprometimento cutâneo prévio; pacientes com CEC localmente avançado no Estudo 1540 necessitaram de biópsia para confirmar a resposta completa (RC).

[c] RC aumentou com observação adicional

[d] Baseado na estimativa de Kaplan Meier
[e] O numerador inclui o número de pacientes cuja DR observada atingiu pelo menos os tempos especificados. Os pacientes que não tiveram a oportunidade de atingir o tempo especificado foram incluídos somente no denominador. As respostas para alguns pacientes estão em andamento no momento da análise final.
[f] SG não requer revisão central.

Figura 1: Porcentagem de pacientes com Resposta Completa (RC) ao longo do tempo (cumulativo) – CECm combinado e CECla

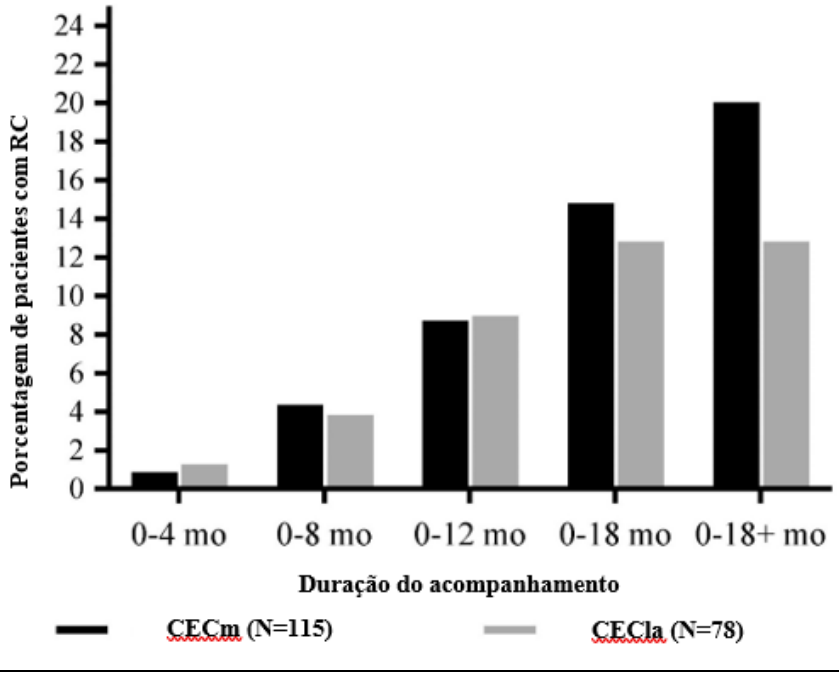
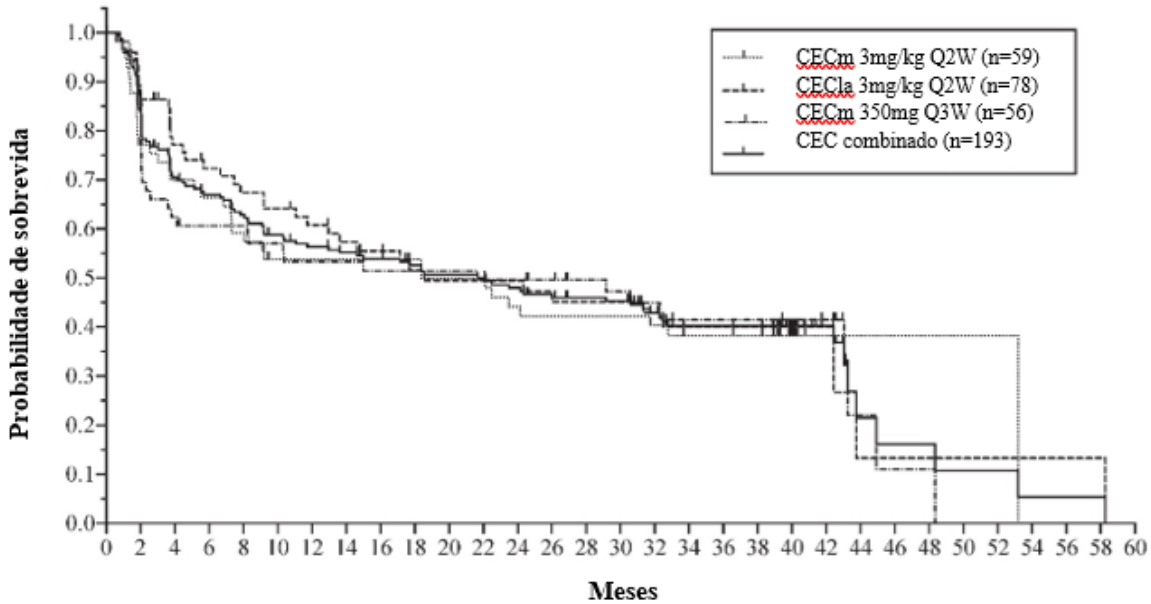


Figura 2: Sobrevida livre de progressão [a]



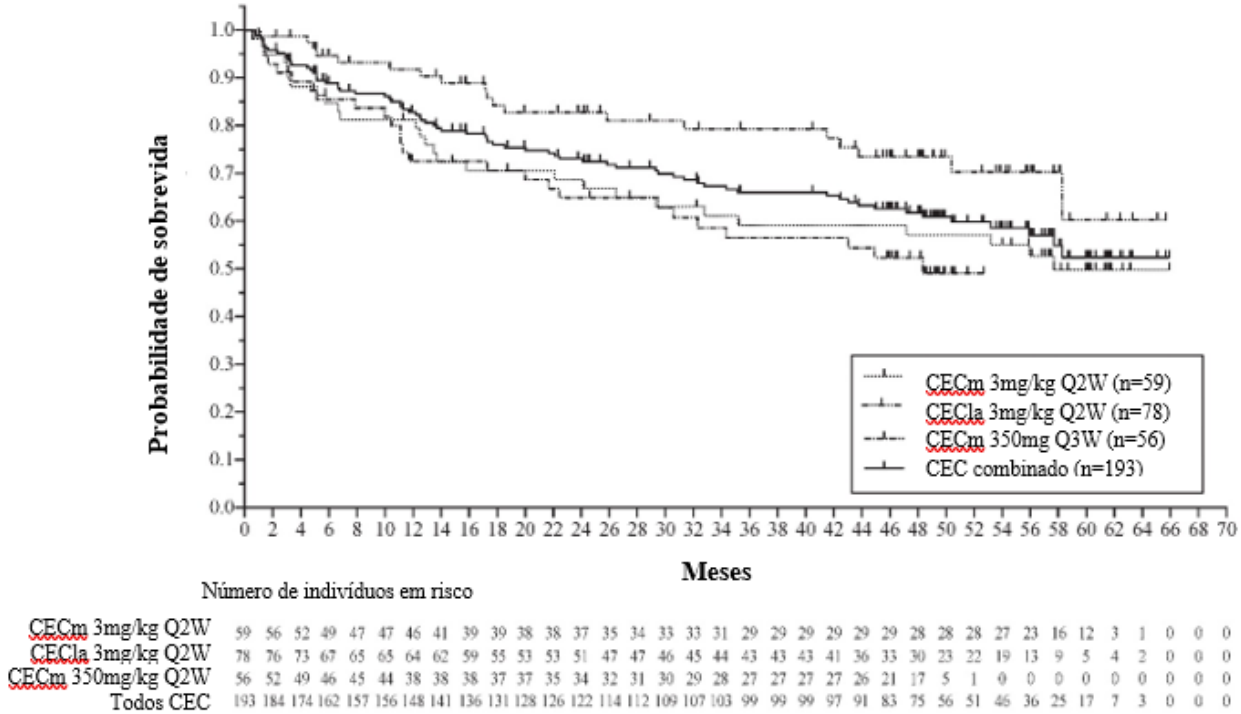
Número de indivíduos em risco

CECm 3mg/kg Q2W	59	43	39	37	33	28	28	28	28	28	26	26	23	22	22	22	20	17	17	16	8	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
CECla 3mg/kg Q2W	78	61	49	44	41	39	36	32	30	25	24	24	23	22	21	21	17	14	14	14	9	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0
CECm 350mg/kg Q2W	56	50	35	33	33	31	29	29	28	28	28	27	26	24	21	20	13	11	11	11	10	9	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Todos CEC	193	154	123	114	107	98	93	89	86	81	78	77	72	68	64	63	50	42	42	41	27	13	4	3	3	2	2	1	1	1	0

[a] Probabilidade de evento livre baseado na estimativa de Kaplan Meier em 12 meses (95% IC):
CEC combinado: 56,4% (48,7; 63,3);
Grupo CECm 3 mg/kg Q2W: 53,8% (40,0; 65,8);

Grupo CECla 3 mg/kg Q2W: 60,8% (47,8; 71,5)
Grupo CECm 350 mg Q3W: 53,4% (39,5; 65,4).

Figura 3: Sobrevida global [a]



[a] Probabilidade de evento livre baseado na estimativa de Kaplan Meier em 12 meses (95% IC):
CEC combinado: 82,8% (76,6; 87,6);
Grupo CECm: 81,3% (68,7; 89,2);
Grupo CECla: 91,8% (82,6; 96,2);
Grupo CECm 350 mg Q3W: 72,5% (58,6; 82,5).

Entre 26 pacientes com CEC no Estudo 1423, 16 tinham CECm e 10 tinham CECla. A média de idade foi de 73 anos (52 a 88 anos); 81% dos pacientes eram do sexo masculino; 92% dos pacientes eram brancos; o ECOG foi 0 (38%) e 1 (62%); 58% dos pacientes receberam pelo menos 1 terapia sistêmica anticâncer anterior; 92% dos pacientes receberam cirurgia prévia relacionada ao câncer e 81% receberam radioterapia prévia. Um paciente do Grupo CECm recebeu 1 mg/kg. O restante recebeu 3 mg/kg a cada 2 semanas.

Com duração mediana de acompanhamento de 13,3 meses, a TRO confirmada foi de 50% (IC 95%: 30, 70); todas as respostas foram RPs. A mediana do tempo até resposta foi de 1,9 meses (intervalo: 1,7 a 7,3 meses) e 85% dos respondedores tiveram DR ≥ 6 meses.

Tratamento adjuvante da CEC cutâneo de alto risco de recorrência – Estudo 1788 (C-POST)
A eficácia de LIBTAYO foi avaliada para tratamento adjuvante de pacientes com CEC cutâneo com alto risco de recorrência após cirurgia seguida de radioterapia no estudo C-POST (NCT03969004), um estudo de Fase 3 randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. Os participantes do estudo apresentaram alto risco de recorrência devido a características nodais (disseminação extracapsular ou ≥ 3 linfonodos envolvidos) ou características não nodais (metástase em trânsito, lesão T4, invasão perineural ou tumor localmente recorrente com ≥ 1 característica adversa adicional) e completaram a radioterapia adjuvante dentro de 2 a 10 semanas após a randomização.
O estudo excluiu pacientes com doença autoimune que necessitaram de tratamento sistêmico com agentes imunossupressores dentro de 5 anos, história de transplante de órgãos sólidos, transplante alogênico ou autólogo prévio de células-tronco, infecção não controlada por HIV, hepatite B ou hepatite C ou ECOG PS ≥ 2. Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) eram elegíveis se não tivessem necessitado de tratamento sistêmico para LLC nos últimos 6 meses.
No estudo C-POST, 415 pacientes foram randomizados 1:1 para LIBTAYO (N=209) ou placebo (N=206). Houve 334 pacientes designados para receber 350 mg de LIBTAYO (N = 171) ou placebo (N = 163) por via intravenosa a cada 3 semanas por 12 semanas, seguidos por 700 mg de LIBTAYO ou placebo por via intravenosa a cada 6 semanas por mais 36 semanas.

Oitenta e um pacientes foram designados para receber 350 mg (N = 38) ou placebo (N = 43) por via intravenosa a cada 3 semanas por até 48 semanas. O tratamento continuou até a recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até 48 semanas.

Na Parte 2 do estudo, que foi aberta e opcional, os pacientes que tiveram uma recorrência da doença em qualquer momento durante o estudo e estavam no grupo do placebo tiveram a opção de receber tratamento subsequente com 350 mg de LIBTAYO por via intravenosa a cada 3 semanas. Os pacientes puderam ser tratados por até 96 semanas na Parte 2.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença (DFS), definida como o tempo desde a randomização até a primeira recorrência documentada da doença pela avaliação do investigador ou morte por qualquer causa. Os desfechos de eficácia secundários incluíram: ausência de recorrência locorregional (LRRF), definida como o tempo desde a randomização até a data da primeira recorrência locorregional, ausência de recorrência distante (FFDR), definida como o tempo desde a randomização até a data da primeira recorrência distante e sobrevida global (OS).
As avaliações radiológicas foram realizadas no final de cada ciclo de 12 semanas durante todas as 48 semanas. Durante o período de acompanhamento, os exames de imagem foram realizados a cada 4 meses durante os primeiros 2 anos de acompanhamento planejado e a cada 6 meses até a recorrência.
As características da população de estudo foram: idade mediana de 71 anos (variação: 33 a 95); 83,9% do sexo masculino; 91,1% brancos, 3,1% asiáticos; 63,6% com ECOG PS de 0; e 36,4% com ECOG PS 1. A localização do tumor foi cabeça e pescoço em 82,7% e não cabeça e pescoço em 17,3% dos pacientes. A característica de alto risco era nodal em 58,3% dos pacientes e exclusivamente não nodal em 41,7% dos pacientes.
O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na DFS em pacientes tratados com LIBTAYO comparado ao placebo.
A melhora do DFS foi semelhante em ambos os regimes de dosagem.
Resultados de eficácia para Estudo C-POST mostrado em Tabela 2 e Figura 4.

Tabela 2: Resultados de Eficácia do Estudo C-POST em CEC cutâneo de Alto Risco de Recorrência no contexto Adjuvante

Desfechos de eficácia	**LIBTAYO**	**Placebo**
	N = 209	**N = 206**
Sobrevida livre de doença (DFS)		
Número de eventos, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Recidivas da doença, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Mortes, n (%)[a]	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Mediana (IC 95%) em meses[b]	NR (NE; NE)	49,4 (48,5; NE)
Razão de risco (IC 95%)[c]	0,32 (0,20; 0,51)	
Valor P	<0,0001	
Probabilidade estimada livre de evento,% (IC 95%)[a]		
6 meses	94,3% (89,9; 96,8)	79,9% (73,5; 85)
12 meses	92,4% (87,5; 95,5)	69,5% (62,1; 75,7)
24 meses	87,1% (80,3; 91,6)	64,1% (55,9; 71,1)
Padrões de recorrência		
Recorrência à distância, n (%)	10 (4,8%)	26 (12,6%)
Recorrência locorregional, n (%)	8 (3,8%)	35 (17%)
Sobrevida global		
Mortes, n (%)[e]	12 (5,7%)	13 (6,3%)
Média (meses) (IC 95%)[b]	NR (NE; NE)	NR (NE; NE)
Razão de risco (IC 95%)[c]	0,86 (0,39; 1,90)	

IC: intervalo de confiança; NE: não avaliável; NR: Não alcançado

[a.] Mortes que foram contadas como eventos de DFS; Não inclui mortes em pacientes que tiveram recorrência anteriormente

[b.] Baseado no método de Kaplan-Meier

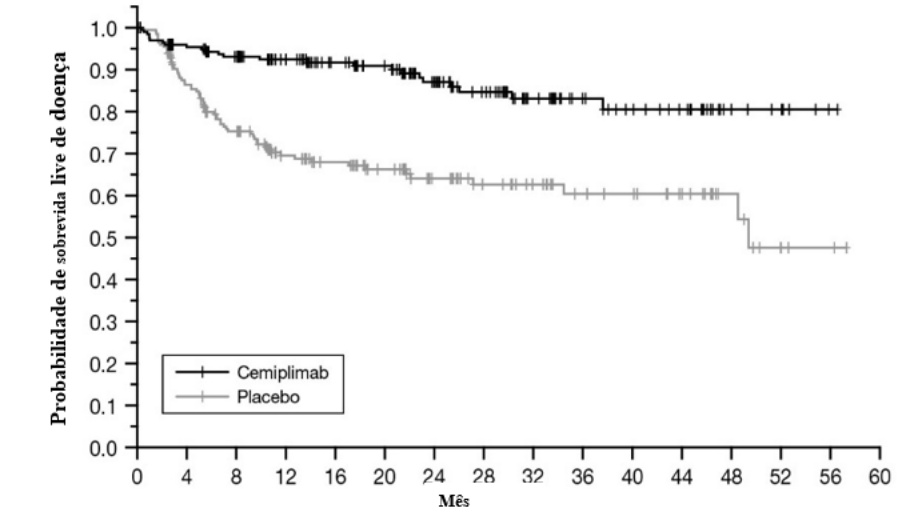
[c.] Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais

[d.] Com base em um valor de p bilateral

[e.] 4 mortes no grupo LIBTAYO e 8 no grupo placebo foram devidas à progressão da doença, conforme avaliado pelo investigador

NOTA: Pacientes do grupo placebo que apresentaram recorrência puderam receber cemiplimabe (LIBTAYO®). Esse tratamento subsequente pode influenciar a interpretação da sobrevida global, reduzindo as diferenças observadas entre os grupos.

Figura 4: DFS no estudo C-POST em CEC cutâneo de alto risco de recorrência no contexto adjuvante



Eficácia e condição PD-L1
A atividade clínica foi observada independentemente do estado de expressão PD-L1 do tumor, tanto no contexto adjuvante quanto no avançado de CEC cutâneo.

2.2 Carcinoma basocelular (CBC)
A eficácia e a segurança de LIBTAYO em pacientes com carcinoma basocelular (CBC) avançado [localmente avançado irressecável (CBCla) ou metastático (nodal ou distante) (CBCm)] que progrediram durante a terapia com inibidor da via Hedgehog (IHH), foram intolerantes à terapia prévia com IHH, ou não apresentaram melhora além da doença estável (DE) após 9 meses sob terapia com IHH (exclusivo das pausas de tratamento), foram avaliadas no Estudo 1620, um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune que necessitaram de terapia sistêmica com agentes imunossupressores dentro de 5 anos; histórico de transplante de órgãos sólidos; tratamento prévio com terapia anti-PD-1/PD-L1 ou outra terapia com inibidor de checkpoint imunológico; infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C; ou escore de desempenho ECOG (PS) ≥ 2.

Os pacientes receberam LIBTAYO 350 mg por via intravenosa (IV) a cada 3 semanas por 5 ciclos de 9 semanas seguidos por 4 ciclos de 12 semanas até 93 semanas de tratamento. O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão do tratamento planejado. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 9 semanas durante os ciclos 1 a 5 e a cada 12 semanas durante os ciclos de 6 a 9. Os principais desfechos de eficácia foram a taxa de resposta objetiva confirmada (TRO) e duração da resposta (DR) avaliadas por revisão central independente (RCI). Os desfechos de eficácia secundários incluíram TRO e DR pela avaliação do investigador (AI), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), resposta completa (RC) pela RCI, tempo até resposta tumoral (TRT), taxa de controle de doença (TCD), TCD durável pela RCI, escore EORTC QLQ-C30 e escore Skindex-16. Para os pacientes com CBCm sem lesões alvo visíveis externamente, a TRO foi determinada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para os pacientes com lesões alvo visíveis externamente (CBCla e CBCm), a TRO foi determinada por um desfecho composto que integrava as avaliações de dados radiológicos (RECIST 1.1) e fotografia médica digital (critérios da OMS) pela RCI.

Um total de 138 pacientes com CBC avançado foi incluído na análise de eficácia do Estudo 1620. Destes, 39% tinham CBCm e 61% tinham CBCla. Consulte a Tabela 3 para obter um resumo das características basais do paciente e da doença.

Tabela 3: Resumo das características basais do paciente e tratamentos prévios no estudo 1620

	CBCm N=54	**CBCIa N=84**	**CBC avançado N=138**
CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE			

Idade mediana anos (Intervalo)	63,5 (38 – 90)	70,0 (42 – 89)	68,0 (38 – 90)
< 65	27 (50%)	31 (37%)	58 (42%)
≥ 65	27 (50%)	53 (63%)	80 (58%)
Gênero: Masculino	38 (70%)	56 (67%)	94 (68%)
Raça: Branca	47 (87%)	57 (68%)	104 (75%)
Situação de desempenho ECOG			
0	36 (67%)	51 (61%)	87 (63%)
1	18 (33%)	33 (39%)	51 (37%)
TRATAMENTOS ANTERIORES			
Cirurgia anterior relacionada ao câncer			
Pacientes com pelo menos 1 cirurgia anterior relacionada ao câncer, n (%)	46 (85%)	70 (83%)	116 (84%)
Pacientes com > 3 cirurgias anteriores relacionadas ao câncer, n (%)	15 (28%)	29 (35%)	44 (32%)
Número mediano de cirurgias anteriores relacionadas ao câncer (intervalo)	2,0 (1 – 8)	3,0 (1 – 43)	3 (1 – 43)
Radioterapia anticâncer anterior			
Pacientes com pelo menos 1 radioterapia anticâncer anterior, n (%)	32 (59%)	42 (50%)	74 (54%)
Número mediano de regimes de radioterapia anticâncer anterior (intervalo)	1,0 (1 – 4)	1,0 (1 – 6)	1,0 (1 – 6)
Tratamento anterior com um IHH[a]	54 (100%)	84 (100%)	138 (100%)
Tratamento anterior com vismodegibe e sonidegibe (como linhas de terapia separadas), n (%)	7 (13%)	9 (11%)	16 (12%)
Motivo para descontinuação do IHH			
Progressão da doença/falta de resposta[b], n (%)	46 (85%)	63 (75%)	109 (79%)[c]
Intolerância à terapia com IHH, n (%)	8 (14,8%)	21 (25%)	29 (21%)

a. Soma superior a 100% pois alguns pacientes foram transferidos de um IHH para outro
b. A falta de resposta foi definida como não melhor do que doença estável após 9 meses de terapia com IHH
c. Oito de 109 (7%) pacientes tiveram falta de resposta

O tempo médio para resposta foi de 3,1 meses (intervalo de 2,0 a 10,5 meses) para o grupo de CBCm, 4,3 meses (intervalo: 2,1 a 21,4 meses) para o grupo de CBCla, e de 4,2 meses no geral (intervalo: 2,0 a 21,4 meses).
Trinta e nove pacientes (28,3%) com CBC avançado tiveram resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

Os desfechos de TRO e SLP pela avaliação do investigador (AI) foram consistentes com os resultados da revisão central independente (RCI). As taxas de resposta foram semelhantes, independentemente do motivo para a descontinuação da terapia prévia com IHH.

Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia para o estudo 1620 no carcinoma basocelular

Desfechos de eficácia	**CBC metastático** LIBTAYO 350 mg a cada 3 semanas	**CBC localmente avançado** LIBTAYO 350 mg a cada 3 semanas	**CBC avançado**
	N=54	N=84	N=138
	RCI	**RCI**	**RCI**
Melhor Resposta Global (MRG)[a]			

Taxa de resposta objetiva (TRO: RC + RP) (95% CI)	12 (22,2%) (12,0; 35,6)	27 (32,1%)b (22,4; 43,2)	39 (28,3%)b (20,9; 36,5)
Taxa de resposta completa (RC)[b] (IC 95%)	1% (1,9%) (0,0; 9,9)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	7 (5,1%) (2,1; 10,2)
Taxa de resposta parcial (RP) (IC 95%)	11 (20,4%)	21 (25,0%)	32 (23,2%)
Taxa de doença estável (DE)	17 (31,5%)	40 (47,6%)	57 (41,3%)
Taxa de progressão da doença (PD)	16 (29,6%)	9 (10,7%)	25 (18,1%)
Duração da resposta (DR)			
Mediana[c] (meses) (IC 95%)	16,7 (9,8; NE)	NR (15,5; NE)	NR (15,0; NE)
Intervalo (observado) (meses)	9,0 – 25,8+	2,1 – 36,8+	2,1 – 36,8+
Pacientes com DR ≥ 6 meses, % (IC 95%)[c]	100% (100; 100)	88,5% (68,4; 96,1)	92,1% (77,5; 97,4)
Pacientes com DR ≥ 12 meses, % (IC 95%)[c]	53,5% (21,2; 77,7)	83,8% (62,2; 93,6)	73.4% (54,8; 85,2)
Tempo até resposta (TTR)			
Mediana (meses) (Intervalo)	3,1 (2,0 - 10,5)	4,3 (2,1 - 21,4)	4,2 (2,0 - 21,4)
Sobrevida livre de progressão[c]			
6 meses (IC 95%)	59,1% (43,9; 71,4)	76,3% (65,1; 84,4)	69,6% (60,7; 76,9)
Sobrevida global[c,d]			
12 meses (IC 95%)	84,4% (71,3; 98,1)	92,2% (83,4; 96,4)	89,1% (82,3; 93,4)
Taxa de controle da doença (TCD) e TCD durável			
TCD[e] n, % (IC 95%)	34 (63,0%) (48,7; 75,7)	67 (79,8%) (69,6; 87,7)	101 (73,2%) (65,0; 80,4)
TCD durável[f] n, % (IC 95%)	23 (42,6%) (29,2; 56,8)	50 (59,5%) (48,3; 70,1)	73 (52,9%) (44,2; 61,4)
Duração mediana do acompanhamento (meses) (Variação)	8,4 (1,5 - 36,2)	15,9 (0,5 – 39,7)	12,3 (0,5 – 39,7)

RCI: Revisão Central Independente; IC: intervalo de confiança; NR: não alcançado; NE: não avaliável; +: Denota em andamento na última avaliação

a. Pacientes não avaliáveis e sem RC/sem PD não são apresentados nos resultados de MRG.
b. Os pacientes com CBC localmente avançado no Estudo 1620 necessitaram de biópsia para confirmar a resposta completa.
c. Com base nas estimativas de Kaplan Meier.
d. A SG não exige revisão central.
e. TCD: proporção de pacientes com RC, RP, DE ou sem RC/sem PD para pacientes com doença não mensurável, na primeira avaliação tumoral avaliável ocorrendo não antes do Dia 56.
f. TCD durável: proporção de pacientes com RC, RP, DE ou sem CR/sem PD para pacientes com doença não mensurável, por pelo menos 182 dias sem DP.

Situação de eficácia e PD-L1

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

2.3 Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

2.3.1 LIBTAYO é indicado em monoterapia, para tratamento de primeira linha de CPNPC.

A eficácia e a segurança de LIBTAYO comparada à quimioterapia a base de platina em pacientes com CPNPC localmente avançado que não são candidatos à quimiorradiação definitiva, ou com CPNPC metastático que tiveram expressão de PD-L1 ≥ 50% nas células tumorais usando o teste PD-L1 IHC 22C3 pharmDx foram avaliados no Estudo 1624, um estudo randomizado, aberto, multicêntrico.

O estudo foi desenhado para incluir pacientes com expressão de PD-L1 ≥ 50% nas células tumorais. Um total de 710 pacientes (população com intenção de tratar (ITT)) foi incluído e uma análise foi realizada na população pré-especificada (n=563) que tinha expressão de PD-L1 ≥ 50% usando o teste PD-L1 IHC 22C3 pharmDx de acordo com sua rotulagem.

O estudo excluiu pacientes com mutações tumorais genômicas de EGFR, ALK ou ROS1, quadros clínicos que exigiam imunossupressão sistêmica, infecção não controlada por hepatite B (HBV) ou hepatite C (HCV) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou doença autoimune que exigiu terapia sistêmica dentro de 2 anos do tratamento. Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou hipotireoidismo que requeriam apenas reposição hormonal eram elegíveis. O estudo incluiu pacientes que não haviam recebido terapia sistêmica prévia para CPNPC recorrente ou metastático. O tratamento de metástases cerebrais foi permitido e os pacientes puderam ser incluídos se tivessem sido tratados adequadamente e tivessem retornado neurologicamente à condição basal por, pelo menos, 2 semanas antes da randomização. A confirmação radiológica de estabilidade ou resposta não foi necessária.

A randomização foi estratificada por histologia (não escamosa vs. escamosa). Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber LIBTAYO 350 mg por via intravenosa (IV) a cada 3 semanas por até 108 semanas ou a escolha do investigador dos seguintes regimes de quimioterapia com dupla de platina por 4 a 6 ciclos:

- paclitaxel + cisplatina ou carboplatina
- gemcitabina + cisplatina ou carboplatina
- pemetrexede + cisplatina ou carboplatina seguido de manutenção opcional com pemetrexede (este regime não foi recomendado para pacientes com CPNPC escamoso).

O tratamento com LIBTAYO continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST 1.1, toxicidade inaceitável ou até 108 semanas. Os pacientes que apresentaram progressão da doença definida pelo RECIST 1.1 e avaliada pelo RCI na terapia com LIBTAYO foram autorizados a continuar o tratamento com LIBTAYO com um adicional de 4 ciclos de quimioterapia específica para histologia até que uma progressão posterior fosse observada. Os pacientes que apresentaram progressão da doença definida pelo RECIST 1.1 e avaliada pelo RCI em tratamento de quimioterapia foram autorizados a receber tratamento com LIBTAYO até progressão posterior, toxicidade inaceitável ou até 108 semanas. Dos 203 pacientes randomizados para receber quimioterapia que apresentaram progressão da doença definida pelo RECIST 1.1 e avaliada pelo IRC, 150 (73,9%) pacientes foram transferidos para o tratamento com LIBTAYO. A avaliação tumoral foi realizada a cada 9 semanas. Os desfechos primários de eficácia foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Um desfecho de eficácia adicional foi taxa de resposta objetiva (TRO).

As características da população do estudo de pacientes na população ITT estão incluídas na Tabela 5.

Tabela 5: Resumo das características basais do paciente e da doença na população ITT

	LIBTAYO N=356	**Quimioterapia N=354**
CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE		
Idade mediana, Idade (mín, máx)	63 (31; 79)	64 (40; 84)
Idade < 65 anos, n (%)	200 (56)	190 (54)
Idade ≥ 65 anos, n (%)	156 (44)	164 (46)
Gênero: Masculino n (%)	312 (88)	294 (83)
Raça: Branca n (%)	308 (87)	305 (86)
Estado de desempenho do ECOG n (%)		
0	96 (27)	96 (27)
1	260 (73)	258 (73)
Histórico de metástase cerebral (%)	12	11
CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA		
Extensão da doença n (%)		
Localmente avançada	63 (18)	52 (15)
Metastática	293 (82)	302 (85)
Subtipo histológico n (%)		
Escamosa	159 (45)	152 (43)
Não escamosa	197 (55)	202 (57)

Na população pré-especificada com PD-L1 ≥ 50%, as características basais do paciente e da doença foram consistentes com as da população ITT.

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG e SLP para pacientes randomizados para LIBTAYO em comparação com a quimioterapia. Na população ITT, a duração mediana da resposta foi de 21 meses (intervalo: 1,9 a 23,3

meses) no grupo de LIBTAYO e de 6 meses (intervalo: 1,3 a 16,5 meses) no grupo de quimioterapia. A duração mediana do acompanhamento foi de 13,1 meses no grupo de LIBTAYO e de 13,1 meses no grupo de quimioterapia.

Os resultados de eficácia para a população ITT são apresentados na Tabela 6 e na Figura 5 e na Figura 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia do estudo 1624 no câncer de pulmão de não pequenas células

População de intenção de tratar (ITT) (N=710)		
Desfechos de eficácia[a]	LIBTAYO 350 mg a cada 3 semanas N=356	Quimioterapia N=354
Sobrevida global (SG)		
Número de mortes (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana em meses (IC 95%)[b]	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Razão de risco (IC 95%)[c]	0,68 (0,53; 0,87)	
Valor p[c]	0,0022	
Taxa de SG em 12 meses (95% CI)[b]	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Número de eventos (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana em meses (IC 95%)[b]	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Razão de risco (IC 95%)[c]	0,59 (0,49; 0,72)	
Taxa de SLP em 12 meses (IC 95%) p[b]	38% (32,44)	7% (4,11)
Taxa de resposta objetiva (TRO) (%)[e]		
TRO (IC 95%)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Taxa de resposta completa (RC)	3,1	0,8
Taxa de resposta parcial (RP)	33,4	19,8
Duração de resposta (DdR)	N=130 respondedores	N=73 respondedores
Mediana (meses)	21,0	6,0
Intervalo (meses)	(1,9 +; 23,3+)	6,0 (1,3+; 16,5+)
Pacientes com DdR ≥ 6 meses, %	69%	41%

+: Resposta em andamento
IC: intervalo de confiança; NE: não avaliável (“not evaluable”)
a. Duração mediana de seguimento: cemiplimabe: 13,1 meses; Quimioterapia: 13,1 meses
b. Com base na estimativa de Kaplan-Meier
c. Com base no modelo de riscos proporcionais estratificados
d. Com base em um valor p bilateral.
e. Com base no intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para SG na População ITT

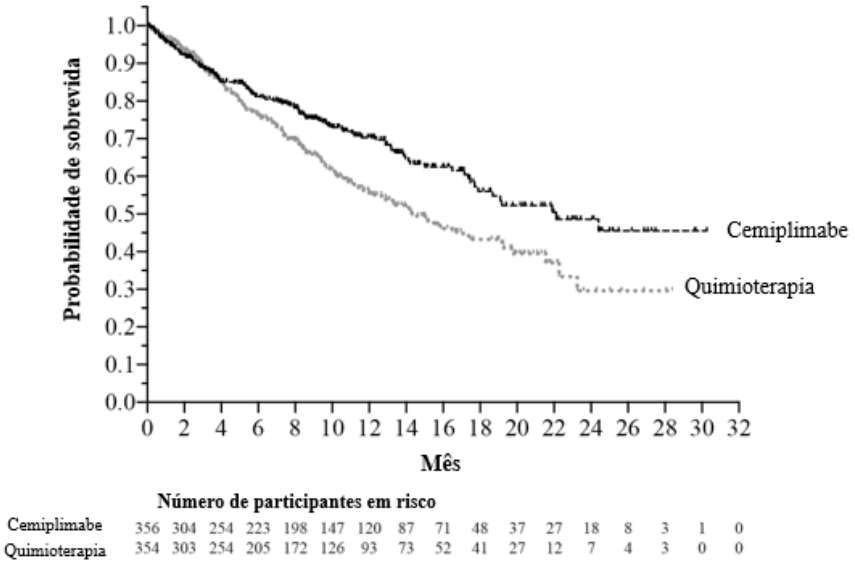
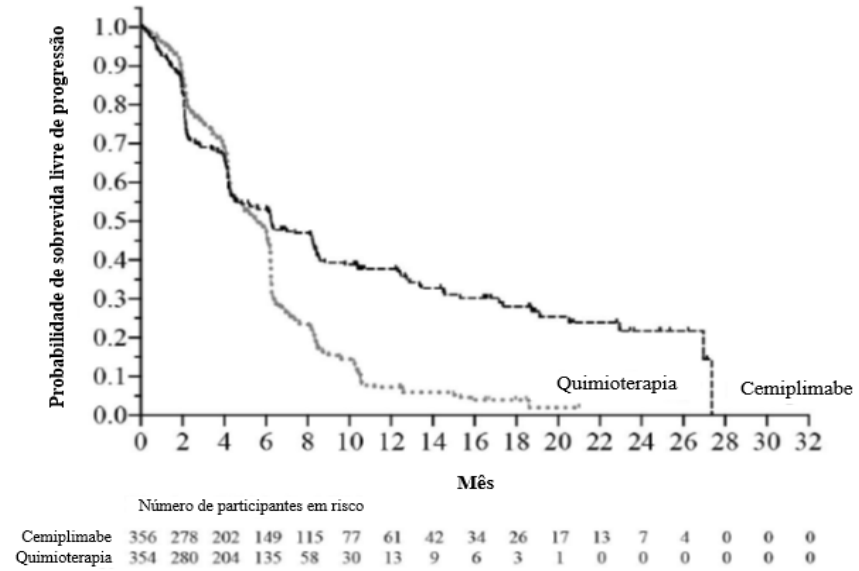


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para SLP na População ITT



2.3.2. Tratamento de primeira linha de CPNPC com LIBTAYO em combinação com quimioterapia à base de platina.
A eficácia e segurança de LIBTAYO em combinação com quimioterapia à base de platina foram avaliadas no Estudo 16113, um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativos com 466 pacientes com CPNPC localmente avançado que não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou com CPNPC metastático, independentemente do status de expressão de PD-L1 tumoral e que não tenham recebido tratamento sistêmico prévio para CPNPC metastático.

Pacientes com mutações tumorais genômicas de EGFR, ALK ou ROS1; uma condição médica que requer imunossupressão sistêmica, infecção ativa por hepatite B (HBV) ou hepatite C (HCV), doença de imunodeficiência humana não controlada (HIV) ou doença autoimune em andamento ou recente que requer terapia sistêmica foram inelegíveis. Os pacientes com histórico de metástases cerebrais eram elegíveis se tivessem sido adequadamente tratados e tivessem retornado neurologicamente ao basal por pelo menos 2 semanas antes da randomização. Não foi necessária confirmação radiológica de estabilidade ou resposta.

A randomização foi estratificada por histologia (não escamosa vs. escamosa) e expressão de PD-L1 (<1% versus 1% a 49% versus ≥ 50%) de acordo com o teste VENTANA PD-L1 (SP263). Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber LIBTAYO 350 mg por via intravenosa (IV) a cada 3 semanas por 108 semanas mais quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos ou placebo por via intravenosa (IV) a cada 3 semanas por 108 semanas mais quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos.

O tratamento com LIBTAYO e quimioterapia ou placebo e quimioterapia continuou até progressão de doença definida por RECIST 1.1, toxicidade inaceitável ou 108 semanas. A avaliação tumoral foi realizada a cada 9 semanas começando na semana 9 durante o primeiro ano e a cada 12 semanas começando na semana 55 durante o segundo ano. O "endpoint" primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os desfechos de eficácia adicionais foram sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO).

As características da população estudada foram: idade mediana de 63 anos (25 a 84 anos), 40,3% com idade igual ou superior a 65 anos; 83,9% do sexo masculino; 86,9% Branco, 13,1% Asiático; pontuação de desempenho (PS) do ECOG de 0 e 1 em 14,8% e 84,3% respectivamente; 85,2% tinham doença metastática e 14,8% tinham doença em estágio IIIB ou IIIC e não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva por avaliação do investigador; 57,1% tinham histologia não escamosa e 42,9% tinham histologia escamosa; e 6,7% tinham histórico de metástases cerebrais tratadas no início do estudo.

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para pacientes randomizados para LIBTAYO em combinação com quimioterapia em comparação com placebo em combinação com quimioterapia.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 7 e na Figura 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia para o Estudo 16113 em Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

"Endpoints" [a]	**LIBTAYO e quimioterapia N=312**	**Placebo e quimioterapia N=154**
Sobrevida global (SG)		
Mortes, n (%)	132 (42)	82 (53)
Mediana em meses (95% IC) [b]	21,9 (15,5; NA)	13,0 (11,9; 16,1)
Razão de risco (95% IC) [c]	0,71 (0,53; 0,93)	
Valor de p [d]	0,0140	
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Eventos, n (%)	204 (65)	122 (79)
Mediana em meses (95% IC) [b]	8,2 (6,4; 9,3)	5,0 (4,3; 6,2)
Razão de risco (95% IC) [c]	0,56 (0,44; 0,70)	
Valor de p [d]	<0,0001	
Taxa de resposta objetiva (TRO) (%) [e]		
TRO (95% IC)	43 (38; 49)	23 (16; 30)
Taxa de resposta completa (CR)	3	0
Taxa de resposta parcial (PR)	41	23
Valor de p [d]	<0,0001	
Duração da resposta (DR)		
Mediana em meses [b] (faixa)	15,6 (1,7; 18,7+)	7,3 (1,8; 18,8+)
Pacientes com DR > 6 meses [b], %	87	54

IC: intervalo de confiança; NA: não avaliável; +: Resposta contínua

a. Duração mediana do acompanhamento: cemiplimabe e quimioterapia: 16,3 meses, placebo e quimioterapia: 16,7 meses

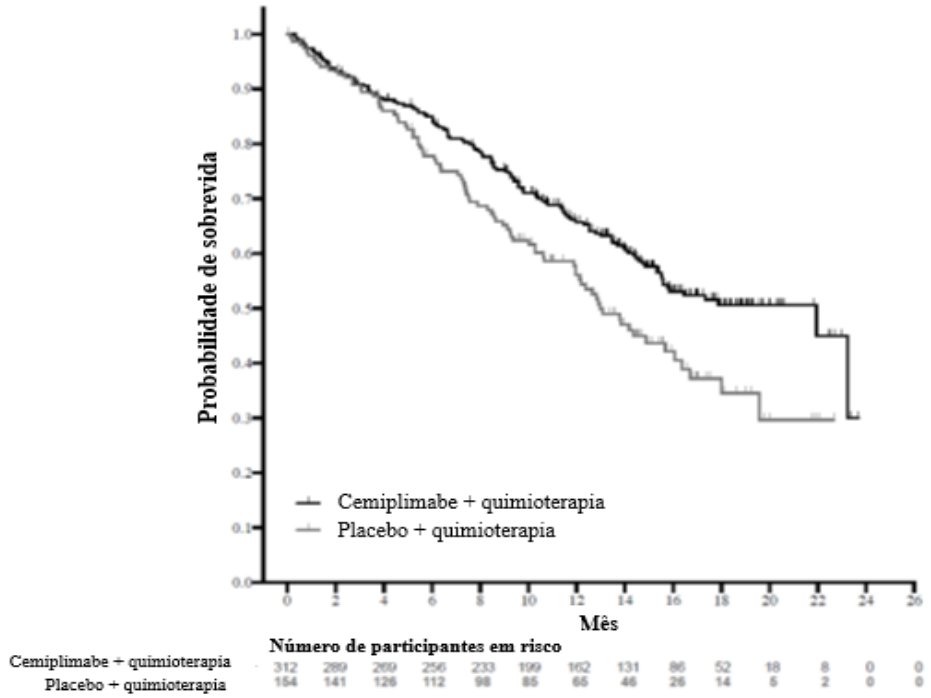
b. Baseado no método Kaplan-Meier

c. Com base no modelo de riscos proporcionais estratificados

d. Com base em um valor p bilateral

e. Intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson

Figura 7: Sobrevida global (SG) no Estudo 16113 em CPNPC



Em uma análise de subgrupo relativa à quimioterapia, o benefício de SG foi demonstrado em pacientes tratados com LIBTAYO em combinação com quimioterapia com histologia escamosa (TRO [IC 95%] 0,557 [0,370; 0,840], n=200) e em pacientes com histologia não escamosa (TR [IC 95%] 0,785 [0,539; 1,143], n=266).

2.4 Câncer de colo do útero

A eficácia e a segurança de LIBTAYO em pacientes com câncer de colo do útero recorrente ou metastático, cujos tumores progrediram durante ou após a quimioterapia, foram avaliadas no Estudo 1676 - estudo randomizado, aberto e multicêntrico (recorrente inclui pacientes com doença persistente). Os pacientes foram inscritos independentemente do status da expressão de PD-L1 do tumor.
Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam ter doença mensurável, função hepática adequada, função renal adequada (creatinina sérica ≤ 1,5x ULN ou depuração de creatina estimada > 45 mL/min), hemoglobina ≥ 9,0 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1,5x10^9/L e contagem de plaquetas ≥ 75x10^9/L. Os pacientes foram excluídos se tivessem tratamento prévio com qualquer agente que bloqueie a via PD-1/PD-L1, evidência recente ou em andamento de doença autoimune que requeira tratamento com agentes imunossupressores sistêmicos ou tratamento prévio com outros agentes moduladores sistêmicos dentro das 4 semanas de inscrição no estudo. Os pacientes também foram excluídos caso tivessem uma infecção bacteriana, viral (incluindo HIV), fúngica ou infecção micobacteriana ativa, pneumonite dentro dos cinco anos anteriores à inscrição, histórico documentado de reações alérgicas a terapias com anticorpos, tratamento prévio com idelalisibe (outro agente oncológico) ou se estivesse grávida ou amamentando.
Os fatores de estratificação para a análise de eficácia foram as regiões geográficas (América do Norte, Ásia e o restante do Mundo) e histologia (histologia escamosa, adenocarcinoma / histologias adenoescamosas). A randomização também foi estratificada pelo fato dos pacientes terem ou não recebido tratamento prévio com bevacizumabe e seu escore de desempenho ECOG. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber LIBTAYO 350 mg por via intravenosa a cada 3 semanas ou quimioterapia intravenosa com pemetrexede; topotecano ou irinotecano; gencitabina; ou vinorelbina, por até 96 semanas.
O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão do tratamento planejado. Os pacientes que apresentaram doença progressiva com LIBTAYO foram autorizados a continuar o tratamento com LIBTAYO. Avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas e a cada 12 semanas a partir de então. As principais medidas de desfecho de eficácia foram sobrevida global (SG) em histologia escamosa (SCC) seguida pela população total, sobrevida livre de progressão (SLP) por avaliação do investigador e taxa de resposta objetiva (TRO = RC + RP) por RECIST 1.1. Os desfechos secundários incluíram duração da resposta (DR) por avaliação do investigador e qualidade de vida relatada pelo paciente (por EORTC QLQ C30).

A mediana de idade observada foi de 51 anos (22 a 87 anos); 63% eram brancos, 29% asiáticos, 3,5% negros; 49% receberam tratamento prévio com bevacizumabe, 47% apresentaram ECOG PS 0 e 53% apresentaram ECOG PS 1; 78% tinham histologia de células escamosas (SCC) e 22% de adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso (AC), 94% tinham doença metastática; 57% haviam utilizado 1 linha anterior de tratamento no cenário recorrente ou metastático e 43% haviam utilizado > 1 linha anterior de tratamento no cenário recorrente ou metastático. A duração mediana de acompanhamento para a população total foi de 18,2 meses.

LIBTAYO demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global tanto na população SCC quanto na população total em comparação com a quimioterapia. Esse estudo não foi desenhado para demonstrar a superioridade estatística de LIBTAYO em comparação à quimioterapia em indivíduos com tipos histológicos de adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso. O benefício de sobrevida comparado à quimioterapia foi observado independentemente do tratamento anterior com bevacizumabe.
Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 8, Figura 8 e Figura 9.

Tabela 8: Resultados de eficácia para o Estudo 1676 em câncer de colo do útero

	População total (N=608)		**Histologia de Células Escamosas (SCC) (n=477)**		**Adenocarcinoma / Carcinoma Adenoescamoso (AC) (n=131)**	
Desfechos de Eficácia (Endpoint)	**LIBTAYO 350 mg a cada 3 semanas (n=304)**	**Quimioterapia (n=304)**	**LIBTAYO 350 mg a cada 3 semanas (n=239)**	**Quimioterapia (n=238)**	**LIBTAYO 350 mg a cada 3 semanas (n=65)**	**Quimioterapia (n=66)**
Sobrevida global (SG)						
Mortes (%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	41 (63,1%)	50 (75,8%)
Mediana em meses[a] (95% CI)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	13,3 (9,6; 17,6)	7,0 (5,1; 9,7)
Razão de Risco[b] (95% CI)	0,685 (0,560; 0,838)		0,727 (0,579; 0,914)		0,556 (0,363; 0,853)	
valor-p	0,00011[c]		0,00306[c]		--[d]	
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)						
Razão de Risco[b] (95% CI)	0,745 (0,625; 0,890)		0,705 (0,578; 0,861)		0,912 (0,623; 1,335)	
valor-p	0,00048		0,00026		--[d]	
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)						
Taxa de Resposta Objetiva n, % (TRO: RC + RP) (95%CI)	50 (16,4%) (12,5; 21,1)		19 (6,3%) (3,8; 9,6)		42 (17,6%) (13,0; 23,0)	
Taxa de Resposta Objetiva n, % (TRO: RC + RP) (95%CI)	50 (16,4%) (12,5; 21,1)	19 (6,3%) (3,8; 9,6)	42 (17,6%) (13,0; 23,0)	16 (6,7%) (3,9; 10,7)	8 (12,3%) (5,5; 22,8)	3 (4,5%) (0,9; 12,7)

[a] Com base no método Kaplan-Meier
[b] Com base no modelo de riscos proporcionais estratificado por histologia e região geográfica
[c] Valor-p unilateral com base no modelo de riscos proporcionais estratificado (cemiplimabe vs. quimioterapia)
[d] O teste estatístico formal não foi pré-especificado

Figura 8: Sobrevida global no estudo 1676 em câncer de colo do útero - população total

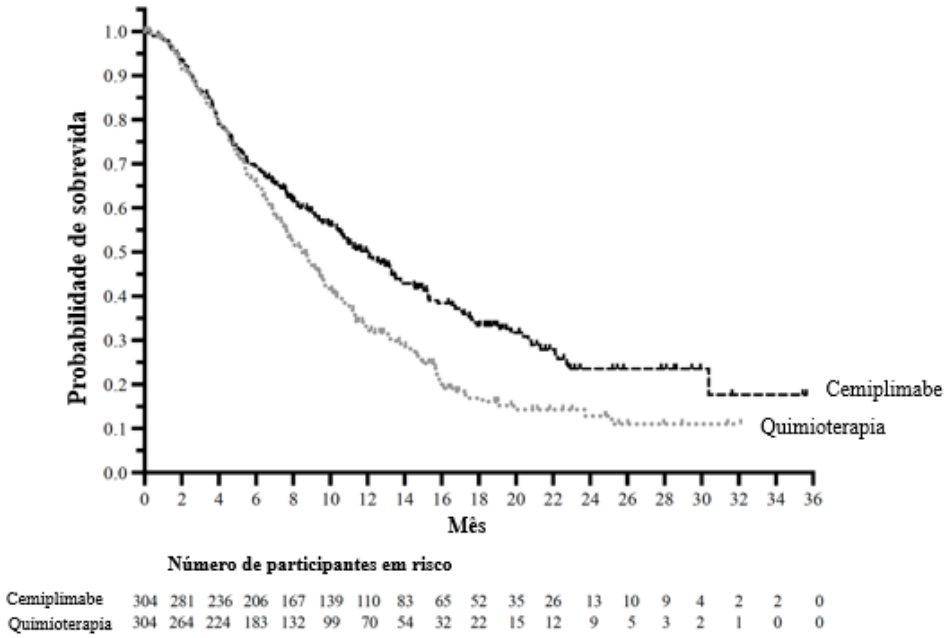
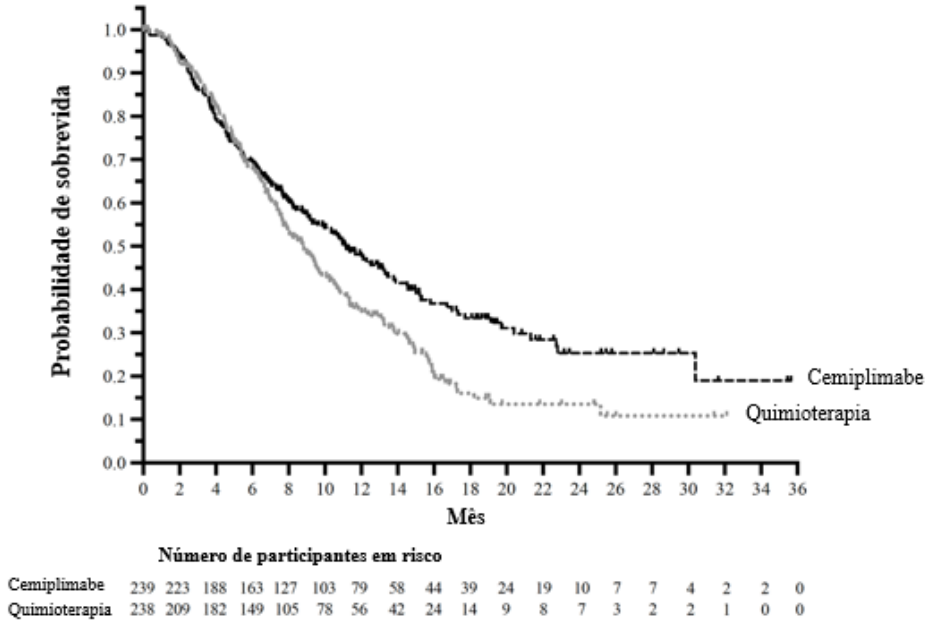
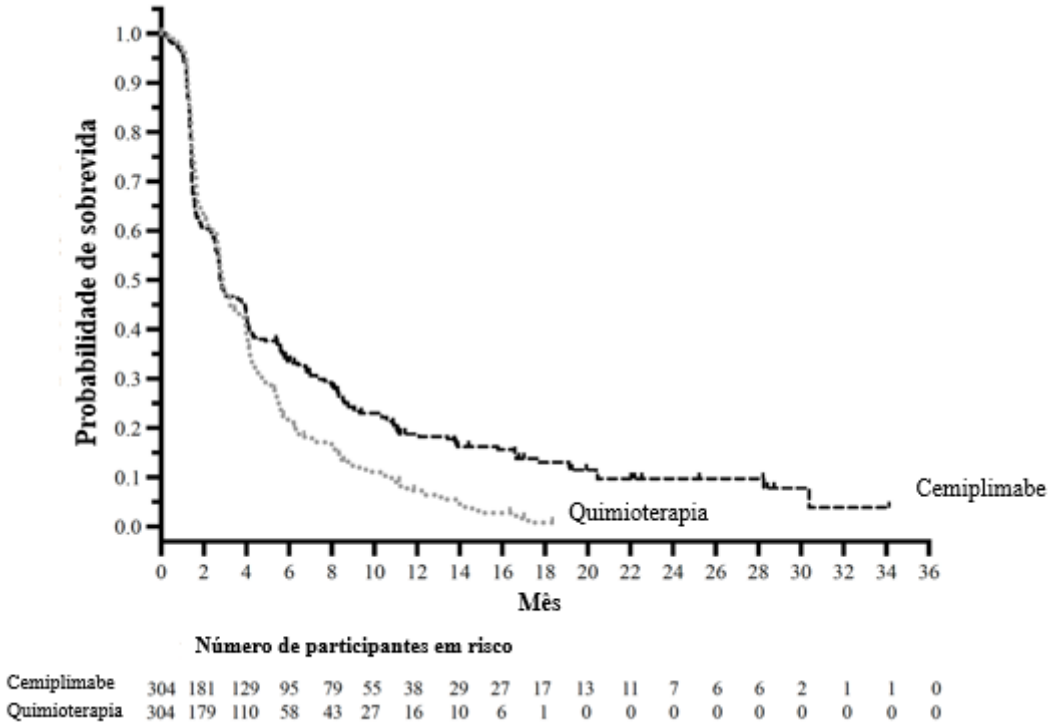


Figura 9: Sobrevivência global no Estudo 1676 em Câncer de colo do útero - Histologia de Células Escamosas



A razão de risco (RR) para a sobrevida livre de progressão (SLP) na população total foi de 0,745 (95% CI: 0,625; 0,890) para LIBTAYO em comparação com a quimioterapia (p = 0,00048) (ver Figura 9). A TRO na população total foi de 16,4% (IC de 95%: 12,5; 21,1) no grupo LIBTAYO e 6,3% (IC de 95%: 3,8; 9,6) no grupo de quimioterapia (p = 0,00004). A mediana de duração da resposta foi de 16,4 meses (IC de 95%: 12,4; NE) em LIBTAYO em comparação com 6,9 meses (IC de 95%: 5,1; 7,7) na quimioterapia. Entre os respondedores, 79,0% (IC de 95%: 64,4; 88,1) dos respondedores à LIBTAYO tiveram uma DR estimada de ≥ 6 meses em comparação com 59,6% (IC de 95%: 33,1; 78,5) dos respondedores à quimioterapia. A eficácia foi observada independentemente do status da expressão de PD-L1 do tumor.

Figura 10: SLP no Estudo 1676 em Câncer de colo do útero - População Total



Análise exploratória de sobrevida global na população de PD-L1 foi limitada devido à falta dos dados do biomarcador em 58% dos pacientes. A análise do biomarcador PD-L1 tumoral estava disponível para 254 pacientes no estudo e 162 (64%) pacientes foram considerados positivos para PD-L1 no nível de 1% de acordo com o kit Ventana usando o anticorpo SP263. Em uma análise exploratória, a taxa de risco para SG para LIBTAYO sobre quimioterapia IC foi de 0,70 [IC 95%: 0,46; 1,05] em pacientes PD-L1 positivos e 0,98 [IC 95%: 0,59; 1,62] em pacientes PD-L1 negativos. Em geral, os benefícios na SG mediana e taxa de resposta objetiva na população total foram direcionalmente consistentes em ambos os subgrupos PD-L1 ≥ 1% e PD-L1 < 1%, mas de maior magnitude no grupo PD-L1 ≥ 1%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Agente antineoplásico. Anticorpo monoclonal.
LIBTAYO é um anticorpo bloqueador do receptor de morte celular programada (PD-1). O cemiplimabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga à PD-1 e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2, contrariando a inibição mediada pela PD-1 da resposta imune, incluindo a resposta imune antitumoral. Em modelos de tumor de ratos singênicos o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na diminuição do crescimento do tumor.

A ligação de PD-L1 e PD-L2, à PD-1 nas células T, inibe a proliferação de células T e a produção de citocinas. Esta via pode contribuir para a inibição da vigilância imune ativa das células T dos tumores.

O cemiplimabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em cultura de suspensão de células de ovário de hamster chinês (CHO).

A maioria dos pacientes com CEC avançado que recebeu cemiplimabe teve redução das lesões alvo, com relação ao valor basal de 20% a 100%.

Propriedades farmacocinéticas
Os dados de concentração de 1.063 pacientes com tumores sólidos que receberam cemiplimabe foram combinados em uma análise de farmacocinética. Nos regimes de dosagem intravenosa de 1 mg/kg a 10 mg/kg a cada 2 semanas (Q2W) e incluindo 350 mg a cada 3 semanas (Q3W), farmacocinética do cemiplimabe foi linear e proporcional à dose, sugerindo saturação da via mediada pelo alvo durante o intervalo de dosagem.

Com 350 mg a cada 3 semanas, os valores da concentração mediana do cemiplimabe no estado de equilíbrio variou entre $C_{máx}$ de 171 mg/L e C_{vale} de 59 mg/L. A exposição no estado de equilíbrio é alcançada após aproximadamente 4 meses de tratamento.

A exposição ao cemiplimabe no estado estacionário em pacientes com tumores sólidos é semelhante a 350 mg a cada três semanas e a 3 mg/kg a cada duas semanas.

Distribuição
O cemiplimabe é distribuído principalmente no sistema vascular com um volume de distribuição no estado estacionário de 5,9 L.

Eliminação
A depuração do cemiplimabe é linear nas doses de 1 mg/kg a 10 mg/kg a cada duas semanas. A depuração de cemiplimabe após a primeira dose é de aproximadamente 0,25/dia. A depuração total de cemiplimabe parece diminuir em aproximadamente 11% ao longo do tempo, resultando em uma depuração no estado de equilíbrio (CLSS) de 0,22 L/dia; a diminuição do CL não é considerada clinicamente relevante. A meia-vida do intervalo de dosagem no estado de equilíbrio é de 22 dias.

Populações especiais
Uma análise farmacocinética populacional sugere que os seguintes fatores não têm efeito clinicamente significativo na exposição do cemiplimabe: idade, sexo, peso corporal, raça, tipo de câncer, carga tumoral, nível de albumina, insuficiência renal e insuficiência hepática de leve a moderada.

Uso geriátrico
Nenhuma diferença geral de segurança ou eficácia foi observada entre pacientes idosos e pacientes mais jovens.

LIBTAYO como monoterapia
Dos 1281 pacientes tratados com LIBTAYO em monoterapia nos estudos clínicos, 52,2% (669/1281) tinham menos de 65 anos, 25,9% (332/1281) tinham de 65 a menos de 75 anos e 21,9% (280/1281) tinham 75 anos ou mais. Eventos adversos de Grau ≥ 3 ocorreram em 42,2% (140/332) dos pacientes de 65 a menos de 75 anos e 50,7% (142/280) dos pacientes de 75 anos ou mais.

Nos 193 pacientes com CEC avançado do Estudo 1540 Grupos 1 a 3 na análise de eficácia, a taxa de resposta objetiva (TRO) pela Revisão Central Independente (RCI) (95% IC) foi de 42,9% (28,8; 57,8) em 49 dos 193 pacientes com menos de 65 anos, 53,0% (40,3; 65,4) em 66 dos 193 pacientes que tinham de 65 a menos de 75 anos e 44,9% (33,6; 56,6) em 78 dos 193 pacientes com 75 anos ou mais.

LIBTAYO como monoterapia no cenário adjuvante de CEC de pele com alto risco de recorrência
Nos 415 pacientes com CEC de pele de alto risco de recorrência no estudo C-POST no cenário adjuvante, 209 pacientes foram randomizados para o grupo LIBTAYO e 206 pacientes foram randomizados para o grupo placebo. Dos 209 pacientes que receberam LIBTAYO, 26,8% (56/209) tinham menos de 65 anos de idade, 38,3% (80/209) tinham entre 65 e menos de 75 anos de idade e 34,9% (73/209) tinham 75 anos de idade ou mais. Os eventos adversos de Grau ≥ 3 ocorreram em 20% (16/80) dos pacientes com idade entre 65 e menos de 75 anos e em 31% (22/71) dos pacientes com 75 anos ou mais.

A sobrevida livre de doença mediana (DFS) medida pela avaliação do investigador (IC 95%) em pacientes com menos de 65 anos não foi alcançada (NE; NE) no grupo LIBTAYO e não foi alcançada (11,6; NE) no grupo placebo. Em pacientes com idade entre 65 e menos de 75 anos, o DFS (NE; NE) não foi alcançado no grupo LIBTAYO e foi de 48,5 meses (27,1; NE) no grupo placebo. Em pacientes com 75 anos ou mais, o DFS (NE; NE) não foi alcançado no grupo LIBATYO e não foi alcançado (17,1; NE) no grupo placebo.

Nos 138 pacientes com CBC avançado na análise de eficácia, a taxa de resposta objetiva (TRO) por Revisão Central Independente (RCI) (IC de 95%) foi de 29,3% (18,1; 42,7) em 58 de 138 pacientes com menos de 65 anos, 27,0% (13,8; 44,1) em 37 de 138 pacientes de 65 a menos de 75 anos e 30,2% (17,2; 46,1) em 43 de 138 pacientes de 75 anos ou mais.

Nos 710 pacientes com CPNPC avançado na análise de eficácia, a SG mediana (IC 95%) foi de 24,4 meses (17,3; NE) no grupo LIBTAYO e 17,1 meses (12,1; 23,3) no grupo de quimioterapia em pacientes com menos de 65 anos, não foi atingido (13,4; NE) no grupo LIBTAYO e 14,3 meses (10,6; 22,3) no grupo de quimioterapia em pacientes de 65 a menos de 75 anos, e 19,2 meses (17,7; NE) no grupo LIBTAYO e 8,5 meses (5,4; 14,2) no grupo de quimioterapia em pacientes com 75 anos ou mais. A mediana de SLP por IRC (IC de 95%) foi de 6,2 meses (4,3; 8,5) no grupo LIBTAYO e 5,6 meses (4,2; 6,1) no grupo de quimioterapia em pacientes com menos de 65 anos, 6,2 meses (4,2; 8,2) no grupo LIBTAYO e 6,2 meses (4,4; 6,2) no grupo de quimioterapia em pacientes de 65 a menos de 75 anos, e 8,4 meses (4,3; 19,1) no grupo LIBTAYO e 4,9 meses (3,4; 6,2) no grupo de quimioterapia em pacientes com 75 anos ou mais.

Na análise de eficácia em 608 pacientes com câncer de colo do útero recorrente ou metastático, a mediana da sobrevida global (IC de 95%) para pacientes < 65 anos foi de 11,7 meses (9,3; 13,5) em 269 pacientes no grupo LIBTAYO e 8,0 meses (7,0;

9,0) em 264 pacientes no grupo de quimioterapia. A mediana da sobrevida global para pacientes ≥ 65 anos foi de 16,2 meses (9,0; 30,4) em 35 pacientes no grupo LIBTAYO e 11,2 meses (7,3; 15,8) em 40 pacientes no grupo de quimioterapia.

LIBTAYO em combinação com quimioterapia à base de platina
Entre 466 pacientes com CPNPC avançado na análise de eficácia, 312 foram tratados com LIBTAYO e quimioterapia e 154 foram tratados com quimioterapia. Dos 312 pacientes que receberam LIBTAYO e quimioterapia, 59% (184/312) tinham menos de 65 anos, 35,3% (110/312) tinham de 65 a 75 anos e 5,8% (18/312) tinham 75 anos ou mais. Eventos adversos de Grau ≥ 3 ocorreram em 40% (44/110) dos pacientes de 65 a 75 anos e 55,6% (10/18) dos pacientes com 75 anos ou mais.
A SG mediana (IC 95%) foi de 21,9 meses (15,6; NA) no grupo LIBTAYO e quimioterapia e 12,6 meses (9,3; 14,9) no grupo de quimioterapia em pacientes com menos de 65 anos, 15,5 meses (13,7; NA) no grupo LIBTAYO e quimioterapia e 18 meses (10,3; NA) no grupo quimioterapia em pacientes de 65 a 75 anos, e não foi alcançado (6; NA) no grupo LIBTAYO e quimioterapia e 10,3 meses (3,6; NA) no grupo de quimioterapia em pacientes com 75 anos ou mais.

Insuficiência renal
O efeito do comprometimento renal sobre a exposição de LIBTAYO foi avaliado por uma análise farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência renal leve (CLcr 60 a 89 mL/min; n = 396), moderada (CLcr 30 a 59 mL/min; n = 166), ou severa (CLcr 15 a 29 mL/min; n = 7). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição de LIBTAYO entre pacientes com insuficiência renal e pacientes com função renal normal. O cemiplimabe não foi estudado em pacientes com Clcr < 21 mL/min.

Insuficiência hepática
O efeito do comprometimento hepático na exposição de LIBTAYO foi avaliado pela análise farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência hepática leve (n=22) [bilirrubina total (BT) superior a 1,0 a 1,5 vezes o limite superior normal (LSN) e qualquer aspartato aminotransferase (AST)] e pacientes com insuficiência hepática moderada (n = 3) (bilirrubina total > 1,5 vezes LSN até 3,0 vezes LSN) e qualquer AST e não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição de LIBTAYO entre pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e pacientes com função hepática normal. O cemiplimabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática severa.

Dados de segurança pré-clínica
Toxicologia Animal e/ou Farmacologia
A segurança do cemiplimabe foi avaliada em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos *cynomolgus*. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi a dose mais elevada administrada nestes estudos (50 mg/kg/semana).

Em modelos animais, a inibição da sinalização PD-L1/PD-1 aumentou a severidade de algumas infecções e aumentou as respostas inflamatórias. Camundongos knockout de PD-1 infectados com *M. tuberculosis* exibiram acentuada diminuição da sobrevida em comparação com controles do tipo selvagem, que se correlacionaram com o aumento da proliferação bacteriana e respostas inflamatórias nestes animais. Camundongos e camundongos knockout para PD-L1 e PD-1 que receberam anticorpo bloqueador de PD-L1 também mostraram diminuição da sobrevida após infecção pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade
Nenhum estudo foi realizado para testar o potencial do cemiplimabe quanto à carcinogenicidade ou genotoxicidade.
Em um estudo de avaliação de fertilidade de dose repetida de 3 meses com macacos *cynomolgus* sexualmente maduros na dose mais elevada testada (50 mg/kg/semana), não foram observados efeitos relacionados com o cemiplimabe nos parâmetros de avaliação da fertilidade (ciclo menstrual, análise de sémen ou medidas testiculares) ou em órgãos reprodutivos masculinos ou femininos.

Teratogenicidade
Estudos de reprodução animal não foram realizados com o cemiplimabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cemiplimabe ou a qualquer excipiente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações adversas imunomediadas

LIBTAYO é um anticorpo monoclonal pertencente a uma classe de fármacos que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1), e bloqueia sua interação com PD-1/PD-L1, removendo assim a inibição da resposta imune com o potencial de quebra da tolerância periférica e indução de reações adversas imunomediadas. As reações adversas imunomediadas importantes listadas nesta seção podem não incluir todas as possíveis reações imunomediadas. As reações adversas imunomediadas, que podem ser graves ou fatais, podem ocorrer em qualquer sistema de órgãos ou tecido. Embora as reações adversas imunomediadas se manifestem habitualmente durante o tratamento com anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, as reações adversas imunomediadas também podem manifestar-se após a descontinuação dos anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Esta orientação para reações adversas imunomediadas se aplica à monoterapia com LIBTAYO e em combinação com quimioterapia.
A identificação e o gerenciamento precoces são essenciais para garantir o uso seguro de anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Os sinais e sintomas das reações adversas imunomediadas devem ser monitorados. Avaliar as análises clínicas, incluindo testes no fígado e testes de função da tireoide, no início e periodicamente durante o tratamento. Instituir a gestão médica prontamente para incluir consultas especializadas, conforme apropriado.

Pneumonite imunomediada
A pneumonite imunomediada, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo casos fatais, foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO (vide 9. Reações Adversas). Monitorar os pacientes em busca de sinais e sintomas de pneumonite. Avaliar pacientes com suspeita de pneumonite com imagem radiográfica e controlar com modificações de tratamento e corticosteroides (vide 8. Posologia e modo de usar).

Colite imunomediada
Diarreia ou colite imunomediada, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO (vide 9. Reações Adversas). Monitorar os pacientes em busca de sinais e sintomas de diarreia ou colite e controlar com modificações de tratamento, agentes antidiarreicos e corticosteroides. (vide 8. Posologia e modo de usar).

Hepatite imunomediada
Hepatite imunomediada, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo casos fatais, foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO (vide 9. Reações Adversas). Monitorar os pacientes quanto a testes hepáticos anormais antes e periodicamente durante o tratamento, e controlar com as modificações do tratamento e corticosteroides. (vide 8. Posologia e modo de usar).

Endocrinopatias imunomediadas
Endocrinopatias imunomediadas, definido como endocrinopatias emergentes do tratamento sem etiologia alternativa clara, foram observadas em pacientes que receberam LIBTAYO (vide 9. Reações Adversas).

Distúrbios da tireoide (hipotireoidismo/hipertireoidismo/tireoidite)
Distúrbios da tireoide imunomediadas foram observados em pacientes que receberam LIBTAYO.
Tireoidite pode ocorrer com ou sem alteração nos testes de função tireoidiana. O hipotireoidismo pode ocorrer após o hipertireoidismo. Os distúrbios da tireoide podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica. Controlar os pacientes com terapia de reposição hormonal (se indicado) e modificações de tratamento. Inicie o tratamento médico para o controle do hipertireoidismo. (vide 8. Posologia e modo de usar).

Hipofisite
A hipofisite imunomediada foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite e controlar com modificações do tratamento, corticosteroides e reposição hormonal, conforme indicado clinicamente (vide 8. Posologia e modo de usar).

Insuficiência Adrenal
Insuficiência adrenal tem sido observada em pacientes que recebem LIBTAYO. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de insuficiência adrenal durante e após o tratamento e administrar com modificações de tratamento, corticosteroides e reposição hormonal, conforme indicação clínica (vide 8. Posologia e modo de usar).

Diabetes Mellitus Tipo 1
Diabetes mellitus do tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, foi observado em pacientes que receberam LIBTAYO. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia e sinais e sintomas de diabetes e controle com anti-hiperglicemiantes orais ou modificações no tratamento da insulina (vide 8. Posologia e modo de usar).

Reações adversas cutâneas imunomediadas
Reações adversas cutâneas imunomediadas, definidas como requerendo o uso de corticosteroides sistêmicos sem etiologia clara, incluindo erupção cutânea, eritema multiforme, penfigoide e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / necrólise epidérmica tóxica (NET) (alguns casos com desfecho fatal) têm sido observadas (vide 9. Reações Adversas). Monitorar os pacientes

quanto a sinais e sintomas de suspeita de reações cutâneas graves e excluir outras causas. Administrar pacientes com modificações de tratamento e corticosteroides. Para sintomas ou sinais de SSJ ou NET, encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento e controlar os pacientes com modificações de tratamento (vide 8. Posologia e modo de usar).

Casos de SSJ/NET/estomatite, incluindo NET fatal, ocorreram após uso de LIBTAYO em pacientes com exposição prévia ao idelalisibe, que participavam de um ensaio clínico avaliando LIBTAYO no Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e que tiverem recente exposição a sulfa contendo antibióticos. Controle os pacientes imediatamente com modificações de tratamento e corticosteroides conforme descritos acima.

Nefrite imunomediada
A nefrite imunomediada, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo um caso fatal, foi observada em pacientes que recebem LIBTAYO (vide 8. Posologia e modo de usar). Monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal. Controlar os pacientes com modificações de tratamento e corticosteroides (vide 8. Posologia e modo de usar).

Outras reações adversas imunomediadas
Foram observadas reações adversas imunomediadas fatais e com risco de vida com o uso de LIBTAYO, incluindo encefalomielite paraneoplásica, meningite, miosite e miocardite (vide 9. Reações Adversas).

Avalie suspeitas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico para excluir outras causas. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico e controlados com modificações do tratamento com LIBTAYO e corticosteroides, conforme indicado clinicamente (vide 8. Posologia e modo de usar).

Casos de rejeição de transplante de órgão sólido foram reportados em pós-comercialização com LIBTAYO e outros inibidores de PD-1/PD-L1 (vide 9. Reações adversas). Foram relatados casos de doença do enxerto contra hospedeiro no cenário pós-comercialização em pacientes tratados com outros inibidores da PD-1/PD-L1 em associação com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.

Linfoistiocitose Hemofagocítica (LHF) foi relatada em pós-comercialização com LIBTAYO (vide 9. Reações adversas). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHF. Se houver suspeita de LHF, a administração de LIBTAYO deve ser suspensa e o tratamento iniciado (vide 8. Posologia e Modo de usar). Se a LHF for confirmada, a administração de LIBTAYO deve ser descontinuada permanentemente.

Reações Relacionadas à Infusão
LIBTAYO pode causar reações graves ou potencialmente fatais relacionadas à infusão (ver 9. Reações Adversas). Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão e controlar com modificações de tratamento e corticosteroides. Interromper ou retardar a taxa de infusão ou descontinuar permanentemente baseado na severidade da reação (vide 8. Posologia e modo de usar).

Gravidez e lactação
Gravidez
Não existem dados disponíveis sobre a utilização de cemiplimabe em mulheres grávidas. O bloqueio da sinalização PD-1/PD-L1 foi demonstrado em modelos murinos de gravidez para interromper a tolerância ao feto e resultar em um aumento na perda fetal. Não foram realizados estudos de reprodução animal com o cemiplimabe (vide 3. Características Farmacológicas - Teratogenicidade).

Sabe-se que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e o cemiplimabe é uma IgG4; portanto, o cemiplimabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O cemiplimabe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco. Deve ser utilizada contracepção eficaz em mulheres com potencial para engravidar durante o tratamento com o cemiplimabe e durante pelo menos 4 meses após a última dose de cemiplimabe.

Lactação
Não se sabe se o cemiplimabe é secretado no leite humano. Sabe-se que os anticorpos (incluindo IgG4) são secretados no leite humano. O risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

Não há informações sobre a presença de cemiplimabe no leite humano ou seus efeitos sobre a criança amamentada ou sobre a produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças amamentadas, aconselhe-se às mulheres a não amamentarem durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a última dose de LIBTAYO.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos do cemiplimabe na fertilidade. Não foram observados efeitos nos parâmetros de avaliação da fertilidade ou nos órgãos reprodutores masculinos e femininos num estudo de avaliação de fertilidade de 3 semanas com doses repetidas, com macacos *cynomolgus* sexualmente maduros (vide 3. Características farmacológicas – Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O cemiplimabe tem pouca ou nenhuma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Fadiga foi relatada após o tratamento com o cemiplimabe.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática, antes e durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa com o cemiplimabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido sob refrigeração (entre 2ºC e 8ºC). Proteger da luz (manter na embalagem original). Não congelar. Não agitar.

Após aberto
Uma vez aberto, LIBTAYO deve ser diluído e infundido imediatamente (vide 8. Posologia e modo de usar).

Após preparo da infusão
LIBTAYO não contém conservante.
Depois de preparado, administre a solução diluída imediatamente. Se a solução diluída não for administrada imediatamente, ela pode ser armazenada temporariamente:

- À temperatura ambiente até 25°C por não mais que 8 horas a partir do momento da preparação da infusão até o final da infusão.
  Ou
- Sob refrigeração entre 2°C e 8°C por não mais que 240 horas (10 dias) a partir do momento da preparação da infusão até o final da infusão. Deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Prazo de validade: 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparado manter entre 2°C e 8°C por até 240 horas (10 dias) ou manter até 25°C por não mais que 8 horas.

Características físicas e organolépticas
Este medicamento apresenta-se como uma solução estéril incolor a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido com pH de 6,0. A solução pode conter vestígios de partículas translúcidas a brancas.

LIBTAYO é fornecido em um frasco de vidro Tipo 1 transparente de 10 mL/20 mm, equipado com uma rolha de clorobutila cinza de 20 mm com revestimento FluroTec© e tampa de vedação de 20 mm com "flip-off".

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Seleção de pacientes para CPNPC

Os pacientes devem ser selecionados para tratamento com LIBTAYO com base na expressão de PD-L1 confirmada por um teste validado em CPNPC localmente avançado ou metastático (vide 2. Resultados de Eficácia).

Para CEC, CBC, CNPC localmente avançado ou metastático e câncer cervical metastático ou recorrente.

Dosagem

A dose recomendada de LIBTAYO é de 350 mg administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 3 semanas (Q3W), até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para tratamento adjuvante de CEC cutâneo de alto risco de recorrência
A dose recomendada de LIBTAYO administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos é:

- 350 mg de 3 em 3 semanas durante 12 semanas, seguido de 700 mg de 6 em 6 semanas até a recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até 48 semanas de tratamento total; ou
- 350 mg a cada 3 semanas até a recorrência da doença, toxicidade inaceitável, ou até 48 semanas de terapia total.

Não são recomendadas reduções de dose. O atraso ou descontinuação da dose pode ser necessário com base na segurança e tolerabilidade individuais. As modificações recomendadas para o manejo das reações adversas são fornecidas na Tabela 9 (Vide 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

Tabela 9: Modificações de Tratamento Recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa [a]	**Severidade** [b]	**Modificação de dose**	**Intervenção adicional**
Reação adversa imunomediada			
Pneumonite	Grau 2	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO se pneumonite melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia	
	Grau 3 ou 4 ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 2 mg/kg/dia a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO se colite ou diarreia melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia	
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Hepatite	Grau 2 com AST ou ALT > 3 e ≤ 5 × LSN ou bilirrubina total > 1.5 e ≤ 3 × LSN	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose

Reação Adversa [a]	Severidade [b]	Modificação de dose	Intervenção adicional
		Retomar LIBTAYO se hepatite melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) ≤ 10 mg/dia ou retorno ao nível inicial de TGO ou TGP após a conclusão da redução gradual da dose de corticosteroide	
	Grau ≥ 3 com AST ou ALT > 5 × LSN ou bilirrubina total > 3 × LSN	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Hipotireoidismo	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO	Iniciar reposição de hormônio tireoidiano conforme indicação clínica
		Retomar LIBTAYO quando hipotireoidismo retornar em Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Hipertireoidismo	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento sintomático
		Retomar LIBTAYO quando hipertireoidismo retornar em Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Tireoidite	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento sintomático
		Retomar LIBTAYO quando a tireoidite retornar para Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Hipofisite	Grau 2 a 4	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose e reposição hormonal quando clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO se hipofisite melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia ou quando estiver clinicamente estável	
Insuficiência adrenal	Grau 2 a 4	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose e reposição hormonal, conforme indicação clínica
		Retomar LIBTAYO se insuficiência adrenal melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia ou quando estiver clinicamente estável	
Diabetes Mellitus tipo 1	Grau 3 ou 4 (hiperglicemia)	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento com anti-hiperglicemiante quando clinicamente indicado

Reação Adversa [a]	Severidade [b]	Modificação de dose	Intervenção adicional
		Retomar LIBTAYO quando diabetes mellitus retornar em Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Reações adversas de pele	Grau 2 durando mais de 1 semana Grau 3 ou suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO se a reação cutânea melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia	
	Grau 4 ou confirmação de SSJ ou NET	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Reação cutânea imunomediada ou outras reações adversas imunomediadas em pacientes com tratamento prévio com idelalisibe	Grau 2	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento imediatamente, incluindo dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO se a reação cutânea ou outra reação adversa imunomediada melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia	
	Grau 3 ou 4 (excluindo endocrinopatias) ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente	Iniciar tratamento imediatamente, incluindo dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Nefrite	Grau 2 (creatinina aumentada)	Suspender LIBTAYO	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO se nefrite melhorar ou permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia	
	Grau 3 ou 4 (creatinina aumentada)	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 2 ou 3 baseado no tipo de reação	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento sintomático incluindo dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO se outra reação adversa imunomediada melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10 mg/dia	

Reação Adversa [a]	Severidade [b]	Modificação de dose	Intervenção adicional
	- Grau 3 baseado 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 severa Grau 3 recorrente - Reação adversa imunomediada Grau 2 ou 3 persistente com duração de 12 semanas ou mais (excluindo endocrinopatias) - Incapacidade de reduzir a dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para 10 mg ou menos por dia dentro de 12 semanas	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose conforme indicação clínica
Linfoistiocitose Hemofagocítica (LHF)	Suspeito	Suspender LIBTAYO	Iniciar tratamento
		Retomar LIBTAYO a critério do médico, se o diagnóstico de LHF for excluído	
	Confirmado	Descontinuar permanentemente	Iniciar/continuar tratamento para LHF
Reações relacionadas à infusão			
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou diminuir o fluxo da infusão	Iniciar tratamento sintomático
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior ao normal.

[a] vide 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas

[b] A toxicidade deve ser classificada de acordo com a versão vigente dos Critérios Comuns de Terminologia Comum do Instituto Nacional de Câncer para Eventos Adversos (NCI CTCAE).

Modo de usar

Preparação

- Inspecione visualmente o medicamento para material particulado e descoloração antes da administração. LIBTAYO é uma solução límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter vestígios de partículas translúcidas a brancas.

- Descarte o frasco-ampola se a solução estiver turva, descolorida ou contiver partículas estranhas que não sejam vestígios de partículas translúcidas a brancas.

- Não agite o frasco.

- Retire 7 mL (350 mg) do frasco de LIBTAYO e transfira para uma bolsa de perfusão intravenosa (IV) contendo solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de dextrose a 5%. Misture a solução diluída por inversão suave. Não agite a solução. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/mL e 20 mg/mL. Use dois frascos para doses de 700 mg.

- LIBTAYO é para uso único. Elimine qualquer medicamento não utilizado ou resíduos de acordo com os requisitos locais.

- Nenhum estudo de compatibilidade foi realizado. Não misture com outros medicamentos.

Administração

LIBTAYO deve ser administrado por infusão intravenosa durante 30 minutos através de uma linha intravenosa contendo um filtro estéril, em linha ou adicional (tamanho de poro de 0,2 micron a 5 micron). Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de infusão.

Incompatibilidade
Não foram realizados estudos de compatibilidade. Não misture com outros medicamentos.

Populações especiais
Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia de LIBTAYO em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Pacientes idosos
Não é recomendado ajuste de dose para pacientes idosos (vide 3. Características Farmacológicas – Populações especiais).

Pacientes com insuficiência renal
Com base numa análise farmacocinética populacional, não é recomendado ajuste de dose para pacientes com redução da função renal (vide 3. Características farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência hepática
Com base numa análise farmacocinética populacional, não é recomendado ajuste de dose para pacientes com redução leve a moderada da função hepática. O cemiplimabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada a severa (vide 3. Características farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte classificação de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:
Muito comum ≥ 10%; comum ≥ 1% e < 10%; incomum ≥ 0,1% e < 1%; raro ≥ 0,01% e < 0,1%; muito raro < 0,01%;
Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Resumo do perfil de segurança
Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico podem ocorrer com o uso de cemiplimabe. A maioria, incluindo as reações graves, foi resolvida após o início da terapia médica apropriada ou a retirada do cemiplimabe (vide "Descrição das reações adversas selecionadas" nesta seção).

LIBTAYO como monoterapia
A segurança do cemiplimabe foi avaliada em 1281 pacientes com neoplasias sólidas avançadas, que receberam cemiplimabe como monoterapia em 5 estudos clínicos. Esses estudos incluíram 384 pacientes com CEC avançado (Estudo 1423 e 1540), 355 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, 138 pacientes com CBC avançado (Estudo 1620), 300 pacientes com câncer de colo do útero metastático ou recorrente e 104 pacientes com outros tumores sólidos.
A mediana de duração da exposição ao cemiplimabe foi de 28 semanas (intervalo: 2 dias a 144 semanas). Entre os 1281 pacientes, 53% foram expostos por ≥ 6 meses e 26% foram expostos por ≥ 12 meses.

As características gerais da população de segurança foram: idade mediana de 64 anos (variação: 22 a 96 anos), 784 (61,2%) homens, 1062 (82,9%) brancos, pontuação de desempenho (PS) do Grupo Europeu de Oncologia Cooperativa (ECOG) de 0 em 524 pacientes (40,9%) e 1 em 692 pacientes (59,0%); 638 (49,8%) pacientes tiveram pelo menos 1 terapia anticâncer sistêmica prévia e 692 (54,0%) fizeram radioterapia prévia.

As reações adversas imunomediadas ocorreram em 20,8% dos pacientes tratados com o cemiplimabe nos estudos clínicos, incluindo os Graus 5 (0,3%), 4 (0,6%), 3 (5,7%) e 2 (11,2%). As reações adversas imunomediadas levaram à descontinuação permanente do cemiplimabe em 4,6% dos pacientes. As reações adversas imunomediadas mais comuns foram hipotireoidismo (6,8%), hipertiroidismo (3,0%), pneumonite imunomediada (2,6%), hepatite imunomediada (2,4%), colite imunomediada (2,0%) e reações adversas cutâneas imunomediadas (1,9%) (vide 5. Advertências e Precauções). Os eventos adversos foram graves em 32,4% dos pacientes e levaram à descontinuação permanente do cemiplimabe em 9,4% dos pacientes.

Foram reportadas reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação com o tratamento com o cemiplimabe (vide 5. Advertências e Precauções).

A Tabela 10 resume a incidência de reações adversas que ocorreram em pacientes com tumores sólidos que receberam LIBTAYO como monoterapia nos estudos 1423, 1540, 1620, 1624 e 1676.

Tabela 10: Reações adversas em pacientes com tumores sólidos que receberam LIBTAYO nos estudos 1423, 1540, 1620, 1624 e 1676 (N = 1281)

Infecções e infestações	
Muito comum	Infecção do trato respiratório superior[a]
Comum	Infecção do trato urinário[b]
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito comum	Anemia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comum	Reações relacionadas à infusão
Incomum	Síndrome de Sjogren, trombocitopenia[c]
Distúrbios endócrinos	
Comum	Hipotireoidismo, hipertireodismo[d]
Incomum	Insuficiência adrenal, tiroidite[e], hipofisite[f]
Raro	Diabetes Mellitus Tipo 1[g]
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Dor de cabeça, neuropatia periférica[h]
Raro	Meningite[i], encefalite, miastenia grave, encefalomielite paraneoplásica, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica
Distúrbios oculares	
Raro	Ceratite
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Miocardite[j], pericardite[k]
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipertensão[l]
Doenças do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Diminuição do apetite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	Tosse[m]
Comum	Dispneia[n], pneumonite[o]
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	Náusea, diarreia, constipação, dor abdominal[p]
Comum	Vômito, estomatite, colite[q]
Incomum	Gastrite[r], pancreatite[s]
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Hepatite[t]
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Rash[u], prurido[v]
Comum	Queratose actínica
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum	Dor musculoesquelética[w]
Incomum	Artrite[x], fraqueza muscular, miosite[y], polimialgia reumática

Distúrbios renais e urinários	
Comum	Nefrite[z]
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação	
Muito comum	Fadiga[aa]
Comum	Pirexia[bb], edema[cc]
Investigações	
Comum	Aumento aspartato aminotransferase, aumento de alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatinina sanguínea
Incomum	Aumento do hormônio estimulador da tireoide no sangue, aumento das transaminases, aumento da bilirrubina no sangue
Raro	Diminuição do hormônio estimulador da tireoide no sangue

A versão 4.03 do NCI CTCAE foi usada para classificar a toxicidade

[a] A infecção do trato respiratório superior inclui infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, infecção do trato respiratório, rinite, infecção viral do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório, faringite, laringite, rinite viral, sinusite aguda, tonsilite e traqueíte.

[b] A infecção do trato urinário inclui infecção do trato urinário, cistite, pielonefrite, infecção renal, pielonefrite aguda, urossepse, cistite bacteriana, infecção do trato urinário por *Escherichia*, pielocistite, infecção bacteriana do trato urinário e infecção do trato urinário por pseudomonas.

[c] Trombocitopenia inclui trombocitopenia e trombocitopenia imune.

[d] O hipotireoidismo inclui hipotireoidismo e hipotireoidismo imunomediado.

[e] A tireoidite inclui tireoidite e tireoidite autoimune.

[f] Hipofisite inclui hipofisite e hipofisite linfocítica.

[g] O diabetes mellitus tipo 1 inclui cetoacidose diabética e diabetes mellitus tipo 1.

[h] A neuropatia periférica inclui neuropatia periférica sensorial, neuropatia periférica, parestesia, polineuropatia, neurite e neuropatia motora periférica.

[i] A meningite inclui meningite asséptica.

[j] Miocardite inclui miocardite, miocardite autoimune e miocardite imunomediada.

[k] A pericardite inclui pericardite autoimune e pericardite.

[l] A hipertensão inclui hipertensão e crise hipertensiva.

[m] A tosse inclui tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.

[n] A dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço.

[o] A pneumonite inclui pneumonite, doença pulmonar imunomediada, doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar.

[p] A dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, distensão abdominal, dor abdominal inferior, desconforto abdominal e dor gastrointestinal.

[q] A colite inclui colite, colite autoimune, enterocolite e enterocolite imunomediada.

[r] Gastrite inclui gastrite e gastrite imunomediada.

[s] A pancreatite inclui pancreatite imunomediada e pancreatite. Inclui casos fora do conjunto de dados de segurança agrupados, portanto, a frequência não pode ser estimada.

[t] A hepatite inclui hepatite autoimune, hepatite imunomediada, hepatite, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia, lesão hepatocelular, insuficiência hepática e função hepática anormal.

[u] Rash inclui rash, rash maculopapular, dermatite, eritema, rash pruriginoso, urticária, rash eritematoso, dermatite bolhosa, dermatite acneiforme, rash macular, psoríase, rash papular, eczema disidrótico, penfigoide, dermatite autoimune, dermatite alérgica, dermatite atópica, erupção medicamentosa, eritema nodoso, reação cutânea, toxicidade cutânea, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizada, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, rash esfoliativo, dermatite imunomediada, líquen plano e parapsoríase.

[v] O prurido inclui prurido e prurido alérgico.

[w] A dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, dor nas extremidades, mialgia, dor no pescoço, dor musculoesquelética no peito, dor nos ossos, dor musculoesquelética, dor na coluna, rigidez musculoesquelética e desconforto musculoesquelético.

[x] A artrite inclui artrite, poliartrite e artrite imunomediada.

[y] Miosite inclui miosite e dermatomiosite.

[z] A nefrite inclui lesão renal aguda, nefrite, insuficiência renal e nefropatia tóxica.

[aa] A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar.

[bb] A pirexia inclui pirexia, hipertermia e hiperpirexia.

[cc] Edema inclui edema periférico, edema facial, inchaço periférico, inchaço da face, edema localizado, edema generalizado e inchaço.

Para tratamento adjuvante de CEC cutâneo de alto risco de recorrência

A segurança do LIBTAYO foi avaliada em 409 pacientes (205 pacientes no grupo LIBTAYO e 204 pacientes no grupo placebo) com CEC cutâneo com alto risco de recorrência após a cirurgia seguida de radioterapia no grupo C-POST. A duração média da exposição foi de 47,9 semanas (intervalo de 3 a 52 semanas) no grupo LIBTAYO e 47,7 semanas (intervalo: 3 semanas a 51 semanas) no grupo placebo.

As características da população de segurança no grupo LIBTAYO foram: mediana de idade de 71 anos (33 a 87 anos), 83,4% do sexo masculino, 90,7% branco e escore de desempenho ECOG (PS) de 0 (63,4%) e 1 (36,6%).

Reações adversas graves ocorreram em 17,6% dos pacientes no grupo LIBTAYO.

Descontinuação permanente do tratamento devido a uma reação adversa ocorreram em 9,8% de pacientes no grupo LIBTAYO.

A Tabela 11 resume as reações adversas que ocorreram em ≥ 10% dos doentes que receberam LIBTAYO no estudo C-POST.

Tabela 11: Reações Adversas[a] em ≥ 10% dos pacientes com CEC cutâneo de alto risco de recorrência recebendo LIBTAYO como terapia adjuvante no estudo C-POST 1788

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	rash[b], prurido
Distúrbios endócrinos	
Muito comum	hipotiroidismo

A toxicidade foi classificada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE) v.5
a. Reações adversas com uma incidência pelo menos 3% superior à do grupo placebo
b. Rash é um termo que inclui erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea macular, eczema, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea com coceira, dermatite acneiforme, psoríase, erupção cutânea papular, dermatite de contato, dermatite imunomediada, liquen plano, penfigoide, psoríase pustulosa, rosácea, urticária, acne, eczema asteatótico, erupção cutânea esfoliativa e erupção cutânea vesicular.

LIBTAYO em combinação com quimioterapia à base de platina

A segurança de LIBTAYO em combinação com quimioterapia à base de platina foi avaliada em um estudo clínico de 465 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. A duração mediana da exposição foi de 38,5 semanas (intervalo: 10 dias a 102,6 semanas) no grupo LIBTAYO e quimioterapia e 21,3 semanas (intervalo: 4 dias a 95 semanas) no grupo quimioterapia.
As características da população de segurança foram: idade mediana de 63 anos (intervalo: 25 a 82 anos), 268 (85,9%) homens, 267 (85,6%) brancos, pontuação de desempenho (PS) do ECOG de 0 em 51 pacientes (16,3%) e 1 em 259 pacientes (83%).
As reações adversas imunomediadas ocorreram em 18,9% dos pacientes, incluindo Grau 5 (0,3%), Grau 3 (2,6%) e Grau 2 (7,4%). As reações adversas imunomediadas levaram à descontinuação permanente do cemiplimabe em 1,0% dos pacientes. As reações adversas imunomediadas mais comuns foram hipotireoidismo (7,7%), hipertireoidismo (5,1%), aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue (4,2%), reação cutânea imunomediada (1,9%), pneumonite imunomediada (1,9%), e diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue (1,6%) (ver 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e modo de usar).
Os eventos adversos foram graves em 25,3% dos pacientes.
Os eventos adversos levaram à descontinuação permanente do cemiplimabe em 5,1% dos pacientes.

A Tabela 12 resume a incidência de reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam LIBTAYO em combinação com quimioterapia no Estudo 16113.

Tabela 12: Reações Adversas em Pacientes Recebendo LIBTAYO em Combinação com Quimioterapia no Estudo 16113 (N=312)

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito Comum	Anemia, neutropenia e trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Incomum	Reações relacionadas à infusão
Distúrbios endócrinos	
Comum	Hipotireoidismo e hipertireoidismo
Incomum	Tireoidite[a] e diabetes mellitus tipo 1[b]
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Neuropatia periférica[c]
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Hiperglicemia, diminuição de apetite e hipoalbuminemia
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	Dispneia[d]
Comum	Pneumonite[e]
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	Náusea, constipação, vômitos e diarreia
Comum	Colite[f]
Distúrbios psiquiátricos	
Muito comum	Insônia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Alopecia e rash[g]
Comum	Prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum	Dor musculoesquelética[h]
Comum	Artrite[i]
Distúrbios renais e urinários	
Comum	Nefrite[j]
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação	
Muito comum	Fadiga[k]
Investigações	
Muito comum	Aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase e redução de peso
Comum	Aumento da creatinina sanguínea, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue, aumento da bilirrubina no sangue, redução do hormônio estimulante da tireoide no sangue
Incomum	Aumento da gama glutamil transferase

Versão 4.03 do NCI CTCAE foi usada para classificar a toxicidade.

[a.] A tireoidite inclui tireoidite autoimune e tireoidite imunomediada.

[b.] Diabetes mellitus tipo 1 inclui diabetes mellitus.
[c.] A neuropatia periférica inclui neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, parestesia e polineuropatia.
[d.] Dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço.
[e.] Pneumonite inclui pneumonite e pneumonite imunomediada.
[f.] A colite inclui colite e enterocolite.
[g.] A erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, dermatite, psoríase, erupção cutânea papular, urticária, dermatite alérgica, eritema, líquen plano, erupção cutânea macular, erupção cutânea pruriginosa, reação cutânea, toxicidade cutânea e dermatite acneiforme.
[h.] A dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, dor nas extremidades, mialgia, dor óssea, dor musculoesquelética, dor no pescoço, dor torácica musculoesquelética e dor na coluna.
[i.] A artrite inclui artrite e artrite autoimune.
[j.] Nefrite inclui lesão renal aguda, insuficiência renal, nefrite imunomediada, insuficiência renal e nefrite tubulointersticial.
[k.] A fadiga inclui astenia, fadiga e mal-estar.

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 Piora da linha de base em ≥ 1% dos pacientes com CEC avançado, CBC avançado, CPNPC localmente avançado que não são candidatos à quimiorradiação definitiva ou CPNPC metastático e câncer de colo do útero que receberam LIBTAYO nos Estudos 1423, 1540, 1620, 1624, 1676 e com CPNPC localmente avançados, onde os pacientes não são candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva ou CPNPC metastático que receberam LIBTAYO em combinação com quimioterapia no Estudo 16113 e com CEC cutâneo com alto risco de recorrência após cirurgia e radioterapia, estudo C-POST 1788.

Anormalidades laboratoriais	**CEC** **Estudos 1423 e 1540**	**CBC Estudo 1620**	**CPNPC** **Estudo 1624**		**CPNPC Estudo 16113**	**Câncer de colo do útero Estudo 1676**	**CEC** **C-POST- Estudo 1788**	
Grau 3-4 (%)†								
	LIBTAYO	**LIBTAYO**	**LIBTAYO (N=355)**	**Quimioterapia (N=342)**	**LIBTAYO + Quimio**	**LIBTAYO**	**LIBTAYO (N=205)**	**Placebo (N= 209)**
Química								
Aumento de aspartato aminotransferase	2	-	4	1	-	4,1	3	0,5
Aumento da alanina aminotransferase	-	-	3	0,3	3	3,4	3,9	0
Aumento da fosfatase alcalina	-	-	2	0,3	-	3,4	1,5	0
Aumento da bilirrubina sanguínea	-	-	2	0,3	-	1,4	-	-
Hipoalbuminemia	-	-	2	1	1	3,1	1	0
Aumento da creatinina	-	-	1	2	2	3,1	-	-
Hiperglicemia	-	-	-	-	4	-	-	-
Hematológica								

Linfopenia (diminuição na contagem dos linfócitos)	9	2,3	7	9	7	14	6	3
Anemia	5	-	3	16	10	17	-	-
Contagem de neutrófilos diminuída	-	-	-	-	10	2,4	-	-
Contagem de plaquetas diminuída	-	-	-	-	4,7	2,0	-	-
Contagem de leucócitos diminuída	-	-	-	-	6	1,4	-	-

Eletrólitos								
Hipofosfatemia	4	-	2	4	3,4	-	-	-
Hiponatremia	5	3,1	6	7	6	6,1	-	-
Hipercalemia	-	-	4	2	2,7	2,4	-	-
Hipocalcemia	-	-	4	3	-	1,7	1	1
Hipocalemia	-	1,5	1	2	2,3	4,8	1	0,5
Hipermagnesemia	-	-	2	2	2,4	-	-	-
Hipercalcemia	2	-	1	2	3	1,0	-	-
Hipernatremia	-	-	-	-	1,0	1	-	-
Coagulação								
INR (índice internacional de normatização) aumentado	2	-	-	-	-	-	-	-
Tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado	-	2,3	-	-	-	-	-	-

Toxicidade classificada conforme versão 4.03 do NCI CTCAE
Toxicidade classificada conforme versão 5 do estudo C-POST–1788
† As porcentagens são baseadas no número de pacientes com pelo menos 1 valor pós-linha de base disponível para esse parâmetro.
† O denominador utilizado para calcular a taxa variou entre 201 e 203, com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento para o estudo C-POST–1788.

Descrição das reações adversas selecionadas
Os dados de segurança descritos no item 5. Advertências e Precauções e em Descrição de Reações Adversas Selecionadas nesta seção refletem a exposição a 1.281 pacientes com tumores sólidos avançados tratados com LIBTAYO em monoterapia em 5 estudos clínicos:

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

Reações adversas imunomediadas
Consulte o item 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar para as modificações de tratamento recomendadas para Reações Adversas.

Pneumonite imunomediada
Pneumonite imunomediada ocorreu em 33 (267%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO, incluindo 4 (0,3%) pacientes com pneumonite Grau 4 e 8 (0,6%) com Grau 3. A pneumonite imunomediada levou à descontinuação permanente de LIBTAYO em 17 (1,3%) de 1281 pacientes. Entre os 33 pacientes com pneumonite imunomediada, o tempo médio de início foi de 2,7 meses (variação de 7 dias a 22,2 meses) e a duração média da pneumonite foi de 1,1 mês (variação de 5 dias a 16,9 meses). Vinte e sete dos 33 pacientes (81,8%) receberam altas doses de corticosteroides por uma média de 152 dias (intervalo: 1 dia a 5,9 meses). Resolução da pneumonite ocorreu em 20 (60,6%) dos 33 pacientes no momento do corte de dados.

Colite imunomediada
Diarreia ou colite imunomediada ocorreu em 25 (2,0%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO incluindo 10 (0,8%) com diarreia ou colite imunomediada de Grau 3. A diarreia ou colite imunomediada levou à descontinuação permanente de LIBTAYO em 5 (0,4%) dos 1281 pacientes. Entre os 25 pacientes com diarreia ou colite imunomediada, o tempo médio de início foi de 3,8 meses (variação de 1 dia a 16,6 meses) e a duração média de diarreia ou colite imunomediada foi de 2,1 meses (variação de 4 dias a 26,8 meses).
Dezenove pacientes (76,0%) com diarreia ou colite imunomediada receberam altas doses de corticosteroides por uma média de 22 dias (variação de 5 dias a 5,2 meses). A resolução de diarreia ou colite imunomediada ocorreu em 14 (56%) dos 25 pacientes no momento do corte dos dados.

Hepatite imunomediada

A hepatite imunomediada ocorreu em 31 (2,4%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO incluindo 1 (0,1%) paciente com Grau 5, 4 (0,34%) pacientes com Grau 4 e 21 (1,6%) pacientes com hepatite imunomediada Grau 3. A hepatite imunomediada levou à descontinuação permanente de LIBTAYO em 18 (1,4%) dos 1281 pacientes. Entre os 31 pacientes com hepatite imunomediada, o tempo médio de início foi de 2,8 meses (variação de 7 dias a 22,5 meses) e a média de duração da hepatite foi de 2,3 meses (variação de 5 dias a 8,7 meses). Vinte e sete (87,1%) pacientes com hepatite imunomediada receberam altas doses de corticosteroides por uma média de 24 dias (variação de 2 dias a 3,8 meses). A resolução da hepatite ocorreu em 12 (38,7%) dos 31 pacientes no momento do corte dos dados.

Endocrinopatias imunomediadas
Distúrbios da tireoide (hipotireoidismo/hipertireoidismo/tireoidite)

- Hipotireoidismo ocorreu em 87 (6,8%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO incluindo 1 (< 0,1%) paciente com Grau 3 de hipotireoidismo. Três (0,2%) dos 1281 pacientes interromperam LIBTAYO devido a hipotireoidismo. Entre os 87 pacientes com hipotireoidismo imunomediado, a média do tempo até o início foi de 4,0 meses (variação: 15 dias a 18,9 meses) com uma duração média de 9,2 meses (variação: 1 dia a 37,1 meses). A resolução do hipotireoidismo havia ocorrido em 5 (5,7%) dos 87 pacientes no momento do corte dos dados.

- Hipertireoidismo ocorreu em 39 (3,0%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO, incluindo 1 (< 0,1%) paciente com Grau 3 e 11 (0,9%) pacientes com hipertireoidismo Grau 2. Nenhum paciente interrompeu LIBTAYO devido ao hipertireoidismo. Entre os 39 pacientes com hipertireoidismo, o tempo médio de início foi de 1,9 mês (variação: 20 dias a 23,8 meses) e a duração média foi de 1,9 mês (variação: 9 dias a 32,7 meses). A resolução do hipertireoidismo ocorreu em 22 (56,4%) dos 39 pacientes no momento do corte dos dados.

- A tireoidite ocorreu em 8 (0,6%) de 1281 pacientes que receberam LIBTAYO, incluindo 4 (0,3%) pacientes com tireoidite de Grau 2. Nenhum paciente interrompeu o tratamento com LIBTAYO devido à tireoidite. A resolução da tireoidite ocorreu em 1 (12,5%) pacientes no momento do corte dos dados.

- Insuficiência adrenal ocorreu em 6 (0,5%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO, incluindo 6 (0,5%) pacientes com insuficiência adrenal Grau 3. Um (< 0,1%) dos 1281 pacientes, descontinuou LIBTAYO devido a insuficiência adrenal. Entre os 6 pacientes com insuficiência adrenal, o tempo médio de início foi de 7,5 meses (variação: 4,2 meses a 18,3 meses) e a duração média foi de 2,9 meses (variação: 22 dias a 6,1 meses). Cinco dos 6 pacientes foram tratados com corticosteroides sistêmicos. A insuficiência adrenal foi resolvida em 1 dos 6 pacientes (16,7%) no momento do corte de dados

- A hipofisite imunomediada ocorreu em 7 (0,5%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO, incluindo 3 (0,2%) pacientes com hipofisite Grau 3. Um (0,1%) dos 1281 pacientes, interrompeu LIBTAYO devido à hipofisite. Entre os 7 pacientes com hipofisite, o tempo médio de início foi de 7,4 meses (variação: 2,6 meses a 10,4 meses) com uma duração mediana de 2,7 meses (variação: 9 dias a 34,9 meses). Seis dos 7 (85,7%) pacientes foram tratados com corticosteroides sistêmicos. A hipofisite foi resolvida em 1 (14,3%) dos 7 pacientes no momento do corte de dados.

- Diabetes mellitus tipo 1 sem uma etiologia alternativa ocorreu em 1 (0,1%) de 1281 pacientes (Grau 4)

Reações adversas cutâneas imunomediadas
As reações adversas cutâneas imunomediadas ocorreram em 24 (1,9%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO incluindo 11 (0,9%) com Grau 3. As reações adversas cutâneas imunomediadas levaram à descontinuação permanente de LIBTAYO em 3 (< 0,2%) dos 1281 pacientes. Entre os 24 pacientes com reações adversas imunomediadas da pele, o tempo médio de início foi de 2,0 meses (variação de 2 dias a 17,0 meses) e a duração média foi de 2,9 meses (variação de 8 dias a 38,8 meses). Dezessete pacientes (70,8%) com reações adversas cutâneas imunomediadas receberam altas doses de corticosteroides durante uma média de 10 dias (intervalo: 1 dia a 2,9 meses). A resolução ocorreu em 17 (70,8%) dos 24 pacientes no momento do corte dos dados.

Nefrite imunomediada
A nefrite imunomediada ocorreu em 9 (0,7%) dos 1281 pacientes que receberam LIBTAYO, incluindo 1 (0,1%) pacientes com nefrite imunomediada de Grau 5 e 1 (< 0,1%) paciente com Grau 3. A nefrite imunomediada levou à descontinuação permanente de LIBTAYO em 2 (0,2%) de 1281 pacientes. Entre os 9 pacientes com nefrite imunomediada, o tempo médio de início foi de 2,1 meses (variação: 14 dias a 12,5 meses) e a duração média da nefrite foi de 1,5 mês (variação de 9 dias a 5,5 meses). Seis (66,7) pacientes com nefrite imunomediada receberam altas doses de corticosteroides por 18 dias (variação: 3 dias a 1,3 meses). A resolução da nefrite ocorreu em 7 (77,8%) dos 9 pacientes no momento do corte dos dados.

Outras reações adversas imunomediadas
As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas, ocorreram com uma incidência inferior a 1% (a menos que seja indicado de outra forma) dos 1281 pacientes tratados com LIBTAYO em monoterapia. Os eventos foram de Grau 3 ou menor a menos que afirmado o contrário:

- **Distúrbios do sistema nervoso:** meningite asséptica, encefalomielite paraneoplásica (Grau 5), polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, encefalite, miastenia grave, neuropatia periférica[a]
- **Distúrbios cardíacos:** miocardite[b] (Grau 5), pericardite[c]
- **Distúrbios do sistema imunológico:** trombocitopenia imune
- **Distúrbios musculosqueléticos e dos tecidos conjuntivos:** artralgia (1,2%), artrite[d], fraqueza muscular, mialgia, miosite[e] (Grau 4), polimialgia reumática, síndrome de Sjögren
- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** prurido
- **Distúrbios oculares:** ceratite, uveíte[f] (Grau 4)
- **Distúrbios gastrointestinais:** estomatite, gastrite imunomediada, pancreatite (Grau 4).

[a] inclui neurite, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica e polineuropatia
[b] inclui miocardite autoimune, miocardite imunomediada e miocardite
[c] inclui pericardite autoimune e pericardite
[d] inclui artrite, artrite imunomediada e poliartrite
[e] inclui miosites e dermatomiosite
[f] relatados em estudos clínicos fora do conjunto de dados de segurança agrupados

As seguintes reações adversas adicionais relacionadas ao sistema imunológico foram observadas em pacientes recebendo terapia combinada em ensaios clínicos: vasculite, síndrome de Guillain-Barre e inflamação do sistema nervoso central, cada uma com frequência rara ($\geq$ 1/10.000 a < 1/1.000).

Reações Relacionadas à Infusão
Reações relacionadas à infusão ocorreram em 94 (7,3%) dos 1281 pacientes tratados com LIBTAYO, incluindo 2 (0,2%) pacientes com reações de Grau 3 ou 4 relacionada à infusão. A reação relacionada à infusão levou à descontinuação permanente de cemiplimabe em 1 (0,1%) paciente. Sintomas comuns de reação relacionada à infusão incluem náuseas, pirexia e vômitos. Todos os pacientes recuperaram-se das reações relacionadas à infusão.

Imunogenicidade
Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com LIBTAYO. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos positivos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos para o cemiplimabe nos estudos descritos com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode ser enganosa. Anticorpos contra o medicamento (ADA) foram testados em 1029 pacientes que receberam LIBTAYO e a incidência de ADAs emergentes do tratamento com cemiplimabe foi de 2,1% usando um imunoensaio de ligação eletroquimioluminescente (ECL); 0,3% foram respostas persistentes da ADA. Nos pacientes que desenvolveram anticorpos anti-cemiplimabe, não houve evidência de um perfil farmacocinético alterado de cemiplimabe.

Experiência pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram relatadas durante o uso pós-aprovação de LIBTAYO. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento (vide 5. Advertências e Precauções).
Distúrbios do sistema imunológico: rejeição a transplante de órgão sólido.
Distúrbios do sangue e o sistema linfático: LHF.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.2214.0130.

Produzido por:
Catalent Indiana, LLC.
1300 S. Patterson Drive,
Bloomington, Indiana (IN) 47/EUA.

Ou

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstraße 50,
65926 Frankfurt am Main/Alemanha.

Importado e Registrado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba- SP
CNPJ n° 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/06/2026

Código interno: VPS 0064/06