

## Produktresumé (SPC): Denna text är avsedd för vårdpersonal.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

LIBTAYO 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 50 mg cemiplimab.

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg cemiplimab i 7 ml.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

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

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Kutan skivepitelcancer

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

#### Basalcellscancer

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

#### Icke-småcellig lungcancer

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

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

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

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

#### Livmoderhalscancer

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

## 4.2 Dosering och administreringssätt

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

#### PD-L1-testning av patienter med NSCLC

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

#### Dosering

##### Rekommenderad dos

Den rekommenderade dosen är 350 mg var tredje vecka givet som en intravenös infusion under 30 minuter.

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet ses.

#### Dosjusteringar

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

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

**Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar**

| Biverkning <sup>a</sup>            | Svårighetsgrad <sup>b</sup> | Dosjustering                                                                                                                                                  | Ytterligare åtgärder                                                              |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immunmedierade biverkningar</b> |                             |                                                                                                                                                               |                                                                                   |
| Pneumonit                          | Grad 2                      | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                      | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning |
|                                    |                             | Återinsätt LIBTAYO om pneumoniten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till $\leq 10$ mg/dag prednison eller motsvarande |                                                                                   |

| Biverkning <sup>a</sup>            | Svårighetsgrad <sup>b</sup>                                                             | Dosjustering                                                                                                                                                                              | Ytterligare åtgärder                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immunmedierade biverkningar</b> |                                                                                         |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                    | Grad 3 eller 4 eller återkommande grad 2                                                | Sätt ut permanent                                                                                                                                                                         | Startdos på 2 till 4 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                                                                                                                                              |
| Kolit                              | Grad 2 eller 3                                                                          | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                  | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                                                                                                                                              |
|                                    |                                                                                         | Återinsätt LIBTAYO om kolit eller diarré förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande                            |                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                    | Grad 4 eller återkommande grad 3                                                        | Sätt ut permanent                                                                                                                                                                         | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                                                                                                                                              |
| Hepatit                            | Grad 2 med ASAT eller ALAT > 3 och ≤ 5 × ULN eller totalt bilirubin > 1,5 och ≤ 3 × ULN | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                  | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                                                                                                                                              |
|                                    | Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 × ULN eller totalt bilirubin > 3 × ULN                 | Sätt ut permanent                                                                                                                                                                         | Återinsätt LIBTAYO om hepatiten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller när ASAT och ALAT når baslinjen efter fullbordad nedtrappning av kortikosteroiden. |
| Hypotyreos                         | Grad 3 eller 4                                                                          | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                  | Påbörja lämplig tyreoidhormonbehandling                                                                                                                                                                                                        |
|                                    |                                                                                         | Återinsätt LIBTAYO när hypotyreosen återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hypertyreos                        | Grad 3 eller 4                                                                          | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                  | Påbörja symtomatisk behandling                                                                                                                                                                                                                 |
|                                    |                                                                                         | Återinsätt LIBTAYO när hypertyreosen återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Tyreoidit                          | Grad 3 till 4                                                                           | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                  | Påbörja symtomatisk behandling                                                                                                                                                                                                                 |
|                                    |                                                                                         | Återinsätt LIBTAYO när tyreoiditen återgår till grad 0 till 1 eller är kliniskt stabil i övrigt                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hypofysit                          | Grad 2 till 4                                                                           | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                  | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning och lämplig hormonbehandling                                                                                                                                 |
|                                    |                                                                                         | Återinsätt LIBTAYO om hypofysiten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt |                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                    |                                                                                         |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                |

| Biverkning <sup>a</sup>                                                                                                   | Svårighetsgrad <sup>b</sup>                                                                                                     | Dosjustering                                                                                                                                                                                     | Ytterligare åtgärder                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immunmedierade biverkningar</b>                                                                                        |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                               |
| Binjurebarksvikt                                                                                                          | Grad 2 till 4                                                                                                                   | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                         | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning och hormonersättning som kliniskt indicerat |
|                                                                                                                           |                                                                                                                                 | Återinsätt LIBTAYO om binjurebarksvikten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt |                                                                                                                               |
| Diabetes mellitus typ 1                                                                                                   | Grad 3 eller 4 (hyperglykemi)                                                                                                   | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                         | Påbörja behandling med lämpligt antihyperglykemiskt läkemedel.                                                                |
|                                                                                                                           |                                                                                                                                 | Återinsätt LIBTAYO när diabetes mellitus återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt                                                                                           |                                                                                                                               |
| Hudbiverkningar                                                                                                           | Grad 2 som varar längre än 1 vecka, grad 3 eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN) | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                         | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                             |
|                                                                                                                           | Grad 4 eller bekräftad Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys                                                 | Sätt ut permanent                                                                                                                                                                                | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                             |
| Immunmedierade hudreaktioner eller andra immunmedierade biverkningar hos patienter som tidigare behandlats med idelalisib | Grad 2                                                                                                                          | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                         | Påbörja behandling omedelbart, inklusive 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                |
|                                                                                                                           | Grad 3 eller 4 (frånsett endokrinopati) eller återkommande grad 2                                                               | Sätt ut permanent                                                                                                                                                                                | Påbörja behandling omedelbart, inklusive 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                |
| Nefrit med nedsatt njurfunktion                                                                                           | Grad 2 ökat kreatinin                                                                                                           | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                                                                         | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                             |
|                                                                                                                           | Grad 3 eller 4 ökat kreatinin                                                                                                   | Sätt ut permanent                                                                                                                                                                                | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning                                             |

| Biverkning <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Svårighetsgrad <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosjustering                                                                                                                                | Ytterligare åtgärder                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immunmedierade biverkningar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                   |
| Övriga immunmedierade biverkningar (inklusive men inte begränsat till paraneoplastisk encefalomyelit, meningit, myosit, avstötning av transplanterat organ, graft-versus-host-sjukdom, Guillain-Barresyndrom, inflammation i centrala nervsystemet, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati, encefalit, myasthenia gravis, perifer neuropati, myokardit, perikardit, immun trombocytopeni, vaskulit, artralgi artrit, muskelsvaghet, myalgi, polymyalgia reumatika, Sjögrens syndrom, klåda, keratit, immunmedierad gastrit, stomatit och hemofagocyterande lymfohistiocytos) | Grad 2 eller 3 baserat på typ av reaktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Gör uppehåll med LIBTAYO                                                                                                                    | Påbörja symtomatisk behandling inklusive startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande som kliniskt indicerat, därefter nedtrappning |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Återinsätt LIBTAYO om förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande | om övriga immunmedierade biverkningar                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grad 3 baserat på typ av reaktion eller grad 4 (frånsett endokrinopati er)</li> <li>- Grad 3 eller 4 neurologisk toxicitet</li> <li>- Grad 3 eller 4 myokardit eller perikardit</li> <li>- Bekräftad hemofagocyterande lymfohistiocytos</li> <li>- Återkommande immunmedierad biverkning av grad 3</li> <li>- Bestående immunmedierad biverkning av grad 2 eller 3, som varar 12 veckor eller längre (frånsett endokrinopati er)</li> <li>- Ej möjligt att minska kortikosteroid dosen av prednison eller</li> </ul> | Sätt ut permanent                                                                                                                           | Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande som kliniskt indicerat, därefter nedtrappning                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                   |

| Biverkning <sup>a</sup>                                                                                                                                     | Svårighetsgrad <sup>b</sup>                                             | Dosjustering                                         | Ytterligare åtgärder           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Immunmedierade biverkningar                                                                                                                                 |                                                                         |                                                      |                                |
|                                                                                                                                                             | motsvarande,<br>till 10 mg eller<br>mindre per<br>dag inom 12<br>veckor |                                                      |                                |
| Infusionsrelaterade reaktioner <sup>a</sup>                                                                                                                 |                                                                         |                                                      |                                |
| Infusionsrelaterade<br>reaktioner                                                                                                                           | Grad 1 eller 2                                                          | Avbryt eller minska<br>hastigheten på infusi<br>onen | Påbörja symtomatisk behandling |
|                                                                                                                                                             | Grad 3 eller 4                                                          | Sätt ut permanent                                    |                                |
| ALAT: alaninaminotransferas, ASAT: aspartataminotransferas, ULN: övre normalgränsvärde                                                                      |                                                                         |                                                      |                                |
| <sup>a</sup> . Se även avsnitten 4.4 och 4.8                                                                                                                |                                                                         |                                                      |                                |
| <sup>b</sup> . Toxicitet ska graderas enligt gällande version av "National Cancer Institute Common Terminology Criteria<br>for Adverse Events" (NCI CTCAE). |                                                                         |                                                      |                                |

### Patientvarningskort

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för LIBTAYO hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter. Cemiplimab-exponeringen är liknande för alla åldersgrupper (se avsnitten 5.1 och 5.2) Data är begränsade för patienter  $\geq 75$  år behandlade med cemiplimab monoterapi.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

### Administreringssätt

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

Andra läkemedel får inte ges samtidigt genom samma infusionsinfart.

För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

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

#### Immunmedierade biverkningar

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

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

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

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

#### Immunmedierad pneumonit

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

#### Immunmedierad kolit

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

#### Immunmedierad hepatit

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

#### Immunmedierade endokrinopatier

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

#### *Tyreoidesjukdomar (hypothyreos/hyperthyreos/tyreoidit)*

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

#### *Hypofysit*

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

#### *Binjurebarksvikt*

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

#### *Diabetes mellitus typ 1*

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

#### Immunmedierade hudbiverkningar

Immunmedierade hudbiverkningar, som definieras genom behov av systemisk kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, till exempel allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (ibland med dödlig utgång) samt andra hudbiverkningar, som utslag, erythema multiforme, pemfigoid, har rapporterats i samband med cemiplimabbehandling (se avsnitt 4.8).

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

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

#### Immunmedierad nefrit

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

#### Andra immunmedierade biverkningar

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

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

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

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

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

#### Infusionsrelaterade reaktioner

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

#### Patientgrupper som inte studerats i kliniska prövningar

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

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska (PK) läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med cemiplimab.

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med cemiplimab och under minst 4 månader efter avslutad behandling.

### Graviditet

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

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

### Amning

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

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

### Fertilitet

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

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

### *Cemiplimab som monoterapi*

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

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

Biverkningarna var allvarliga hos 32,4 % av patienterna.

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

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

#### *Cemiplimab i kombination med platinabaserad kemoterapi*

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

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

Biverkningarna var allvarliga hos 25,3 % av patienterna.

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

#### *Lista över biverkningar i tabellform*

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

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

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

| Organsystem | Cemiplimab som monoterapi |              | Cemiplimab i kombination med kemoterapi |              |
|-------------|---------------------------|--------------|-----------------------------------------|--------------|
|             | Alla grader %             | Grad 3-5 (%) | Alla grader %                           | Grad 3-5 (%) |

|                                                 |                     |       |       |                |      |     |
|-------------------------------------------------|---------------------|-------|-------|----------------|------|-----|
| Föredragen term                                 |                     |       |       |                |      |     |
| <b>Infektioner och infestationer</b>            |                     |       |       |                |      |     |
| Övre luftvägsinfektion <sup>a</sup>             | Mycket vanliga      | 10,9  | 0,4   |                |      |     |
| Urinvägsinfektion <sup>b</sup>                  | Vanliga             | 8,4   | 2,3   |                |      |     |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                  |                     |       |       |                |      |     |
| Anemi                                           | Mycket vanliga      | 15,0  | 5,2   | Mycket vanliga | 43,6 | 9,9 |
| Neutropeni                                      |                     |       |       | Mycket vanliga | 15,4 | 5,8 |
| Trombocytopeni                                  |                     |       |       | Mycket vanliga | 13,1 | 2,6 |
| Hemofagocyterande lymfocyter <sup>d</sup>       | Ingen känd frekvens | --    | --    |                |      |     |
| <b>Immunsystemsjukdomar</b>                     |                     |       |       |                |      |     |
| Infusionsrelaterade reaktioner                  | Vanliga             | 3,3   | < 0,1 | Mindre vanliga | 0,3  | 0   |
| Trombocytopeni <sup>c</sup>                     | Mindre vanliga      | 0,9   | 0     |                |      |     |
| Sjögrens syndrom                                | Mindre vanliga      | 0,2   | 0     |                |      |     |
| Avstötning av transplanterat organ <sup>d</sup> | Ingen känd frekvens | --    | --    |                |      |     |
| <b>Endokrina systemet</b>                       |                     |       |       |                |      |     |
| Hypotyreos <sup>e</sup>                         | Vanliga             | 6,8   | < 0,1 | Vanliga        | 7,7  | 0,3 |
| Hypertyreos                                     | Vanliga             | 3,0   | < 0,1 | Vanliga        | 5,1  | 0   |
| Tyreoidit <sup>f</sup>                          | Mindre vanliga      | 0,6   | 0     | Mindre vanliga | 0,6  | 0   |
| Hypofysit <sup>g</sup>                          | Mindre vanliga      | 0,5   | 0,2   |                |      |     |
| Binjurebarksvikt                                | Mindre vanliga      | 0,5   | 0,5   |                |      |     |
| Diabetes mellitus typ 1 <sup>h</sup>            | Sällsynta           | < 0,1 | < 0,1 | Mindre vanliga | 0,3  | 0   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>       |                     |       |       |                |      |     |
| Huvudvärk                                       | Vanliga             | 8,0   | 0,3   |                |      |     |
| Perifer neuropati <sup>i</sup>                  | Vanliga             | 1,3   | < 0,1 | Mycket vanliga | 21,2 | 0   |
| Meningit <sup>j</sup>                           | Sällsynta           | < 0,1 | < 0,1 |                |      |     |

|                                                               |                |       |       |                |      |     |
|---------------------------------------------------------------|----------------|-------|-------|----------------|------|-----|
| Encefalit                                                     | Sällsynta      | < 0,1 | < 0,1 |                |      |     |
| Myasthenia gravis                                             | Sällsynta      | < 0,1 | 0     |                |      |     |
| Paraneoplastisk encefalomyelit                                | Sällsynta      | < 0,1 | < 0,1 |                |      |     |
| Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati | Sällsynta      | < 0,1 | 0     |                |      |     |
| <b>Ögon</b>                                                   |                |       |       |                |      |     |
| Keratitis                                                     | Sällsynta      | < 0,1 | 0     |                |      |     |
| <b>Hjärtsjukdomar</b>                                         |                |       |       |                |      |     |
| Myokardit <sup>k</sup>                                        | Mindre vanliga | 0,5   | 0,3   |                |      |     |
| Perikardit <sup>l</sup>                                       | Mindre vanliga | 0,3   | 0,2   |                |      |     |
| <b>Vaskulära sjukdomar</b>                                    |                |       |       |                |      |     |
| Hypertoni <sup>m</sup>                                        | Vanliga        | 5,7   | 2,6   |                |      |     |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                               |                |       |       |                |      |     |
| Minskad aptit                                                 | Mycket vanliga | 13,0  | 0,6   | Mycket vanliga | 17,0 | 1,0 |
| Hyperglykemi                                                  |                |       |       | Mycket vanliga | 17,6 | 1,9 |
| Hypoalbuminemi                                                |                |       |       | Mycket vanliga | 10,3 | 0,6 |
| <b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</b>    |                |       |       |                |      |     |
| Hosta <sup>n</sup>                                            | Mycket vanliga | 10,8  | 0,2   |                |      |     |
| Dyspné <sup>o</sup>                                           | Vanliga        | 9,7   | 1,2   | Mycket vanliga | 12,8 | 2,2 |
| Pneumoni <sup>p</sup>                                         | Vanliga        | 3,3   | 1,1   | Vanliga        | 4,2  | 0,6 |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                         |                |       |       |                |      |     |
| Illamående                                                    | Mycket vanliga | 14,7  | 0,2   | Mycket vanliga | 25,0 | 0   |
| Diarré                                                        | Mycket vanliga | 16,3  | 0,7   | Mycket vanliga | 10,6 | 1,3 |
| Förstoppning                                                  | Mycket vanliga | 12,3  | 0,2   | Mycket vanliga | 13,8 | 0,3 |
| Buksmärta <sup>q</sup>                                        | Mycket vanliga | 11,5  | 0,7   |                |      |     |
| Kräkningar                                                    | Vanliga        | 9,9   | 0,2   | Mycket vanliga | 12,2 | 0   |
| Kolit <sup>r</sup>                                            | Vanliga        | 2,0   | 0,8   | Vanliga        | 1,0  | 0,3 |
| Stomatit                                                      | Vanliga        | 1,8   | < 0,1 |                |      |     |
| Gastrit <sup>s</sup>                                          | Mindre vanliga | 0,2   | 0     |                |      |     |

|                                                                  |                     |      |       |                |      |     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|------|-------|----------------|------|-----|
| <b>Lever och gallvägar</b>                                       |                     |      |       |                |      |     |
| Hepatit <sup>t</sup>                                             | Vanliga             | 2,7  | 1,8   |                |      |     |
| <b>Psykiatriska sjukdomar</b>                                    |                     |      |       |                |      |     |
| Sömnlöshet                                                       |                     |      |       | Mycket vanliga | 10,9 | 0   |
| <b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>                       |                     |      |       |                |      |     |
| Utslag <sup>u</sup>                                              | Mycket vanliga      | 21,4 | 1,6   | Mycket vanliga | 12,5 | 1,3 |
| Pruritus <sup>v</sup>                                            | Mycket vanliga      | 12,7 | 0,2   | Vanliga        | 3,5  | 0   |
| Aktinisk keratos                                                 | Vanliga             | 3,7  | 0     |                |      |     |
| Alopeci                                                          |                     |      |       | Mycket vanliga | 36,9 | 0   |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                     |                     |      |       |                |      |     |
| Muskuloskelet al smärta <sup>w</sup>                             | Mycket vanliga      | 28,3 | 1,8   | Mycket vanliga | 26,9 | 1,3 |
| Artrit <sup>x</sup>                                              | Mindre vanliga      | 0,9  | 0,2   | Vanliga        | 1,0  | 0   |
| Myosit <sup>y</sup>                                              | Mindre vanliga      | 0,3  | < 0,1 |                |      |     |
| Muskelsvagheter                                                  | Mindre vanliga      | 0,2  | 0     |                |      |     |
| Polymyalgi reumatika                                             | Mindre vanliga      | 0,2  | 0     |                |      |     |
| <b>Njur- och urinvägssjukdomar</b>                               |                     |      |       |                |      |     |
| Nefrit <sup>z</sup>                                              | Vanliga             | 1,2  | 0,2   | Vanliga        | 2,6  | 0   |
| Icke-infektiös cystit                                            | Ingen känd frekvens | --   | --    |                |      |     |
| <b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b> |                     |      |       |                |      |     |
| Utmattning <sup>aa</sup>                                         | Mycket vanliga      | 29,9 | 2,6   | Mycket vanliga | 23,4 | 3,8 |
| Pyrexia <sup>bb</sup>                                            | Vanliga             | 8,7  | 0,2   |                |      |     |
| Ödem <sup>cc</sup>                                               | Vanliga             | 7,9  | 0,4   |                |      |     |
| <b>Utredningar</b>                                               |                     |      |       |                |      |     |
| Förhöjt alaninaminotransferaser                                  | Vanliga             | 4,6  | 0,5   | Mycket vanliga | 16,3 | 2,2 |
| Förhöjt aspartataminotransferaser                                | Vanliga             | 4,4  | 0,7   | Mycket vanliga | 14,7 | 0,3 |
| Förhöjt alkaliskt fosfat i blod                                  | Vanliga             | 1,9  | 0,2   | Vanliga        | 4,5  | 0   |
| Förhöjt blodkreatinin                                            | Vanliga             | 1,6  | 0     | Vanliga        | 8,7  | 0   |
| Förhöjt tyreoidastim                                             | Mindre vanliga      | 0,8  | 0     | Vanliga        | 4,2  |     |

|                                                        |                |       |       |                   |      |     |
|--------------------------------------------------------|----------------|-------|-------|-------------------|------|-----|
| ulerande horm<br>on i blod                             |                |       |       |                   |      | 0   |
| Förhöjda trans<br>aminaser                             | Mindre vanliga | 0,4   | < 0,1 |                   |      |     |
| Förhöjt bilirubi<br>n i blod                           | Mindre vanliga | 0,4   | < 0,1 | Vanliga           | 1,6  | 0,3 |
| Minskat<br>tyreoideastim<br>ulerande horm<br>on i blod | Sällsynta      | < 0,1 | 0     | Vanliga           | 1,6  | 0   |
| Viktninskning                                          |                |       |       | Mycket<br>vanliga | 11,2 | 1,3 |
| Förhöjt<br>gamma-gluta<br>myltransferas                |                |       |       | Mindre vanliga    | 0,6  | 0,3 |

Version 4.03 av NCI CTCAE användes för att gradera toxicitet.

- a. Övre luftvägsinfektion innefattar övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, sinuit, luftvägsinfektion, rinit, viral övre luftvägsinfektion, viral luftvägsinfektion, faryngit, laryngit, viral rinit, akut sinuit, tonsillit och trakeit.
- b. Urinvägsinfektion innefattar urinvägsinfektion, cystit, pyelonefrit, njurinfektion, akut pyelonefrit, urosepsis, bakteriell cystit, escherichia-urinvägsinfektion, pyelocystit, bakteriell urinvägsinfektion och pseudomonas-urinvägsinfektion.
- c. Trombocytopeni innefattar trombocytopeni och immun trombocytopeni.
- d. Biverkning efter godkännande för försäljning.
- e. Hypotyreos inkluderar hypotyreos och immunmedierad hypotyreos.
- f. Tyreoidit innefattar tyreoidit, autoimmun tyreoidit och immunmedierad tyreoidit.
- g. Hypofysit inkluderar hypofysit och lymfocytisk hypofysit.
- h. Diabetes mellitus typ 1 innefattar diabetesketoacidosis och diabetes mellitus typ 1.
- i. Perifer neuropati innefattar perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, parestesi, polyneuropati, neurit och perifer motorisk neuropati.
- j. Meningit innefattar aseptisk meningit.
- k. Myokardit innefattar myokardit, autoimmun myokardit och immunmedierad myokardit.
- l. Perikardit innefattar autoimmun perikardit och perikardit.
- m. Hypertoni innefattar hypertoni och hypertensiv kris.
- n. Hosta innefattar hosta, produktiv hosta och "baksnuva" (upper airway cough syndrome, UACS).
- o. Dyspné innefattar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.
- p. Pneumonit innefattar pneumonit, immunmedierad lungsjukdom, interstitiell lungsjukdom och lungfibros.
- q. Buksmärta innefattar buksmärta, övre buksmärta, bukdistension, smärta i nedre delen av buken, obehagskänsla i buken och gastrointestinal smärta.
- r. Kolit innefattar kolit, autoimmun kolit, enterokolit och immunmedierad enterokolit.
- s. Gastrit innefattar gastrit och immunmedierad gastrit.
- t. Hepatit innefattar autoimmun hepatit, immunmedierad hepatit, hepatit, hepatotoxicitet, hyperbilirubinemi, hepatocellulär skada, leversvikt och onormal leverfunktion.
- u. Utslag innefattar utslag, makulopapulöst utslag, dermatit, erytem, pruritiskt utslag, urtikaria, erytematöst utslag, bullös dermatit, acneiform dermatit, makulöst utslag, psoriasis, papulöst utslag, dyshidrotiskt eksem, pemfigoid, autoimmun dermatit, allergisk dermatit, atopisk dermatit, läkemedelsutslag, erythema nodosum, hudreaktion, hudtoxicitet, exfoliativ dermatit, generaliserad

*exfoliativ dermatit, psoriasiform dermatit, erythema multiforme, exfoliativt utslag, immunmedierad dermatit, lichen planus och parapsoriasis.*

- v. Pruritus innefattar pruritus och allergisk pruritus.*
- w. Muskuloskeletal smärta innefattar artralgi, ryggsmärta, smärta i extremitet, myalgi, nacksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal smärta, ryggradssmärta, muskuloskeletal stelhet och muskuloskeletal obehag*
- x. Artrit innefattar artrit, polyartrit, autoimmun artrit och immunmedierad artrit*
- y. Myosit innefattar myosit och dermatomyosit*
- a@. Nefrit innefattar akut njurskada, nedsatt njurfunktion, immunmedierad nefrit, nefrit, njursvikt, tubulointerstitiell nefrit och toxisk nefropati.*

*aa. Utmattning innefattar utmattning, asteni och sjukdomskänsla*

*bb. Pyrexia inkluderar pyrexia, hypertermi och hyperpyrexia.*

*cc. Ödem innefattar perifert ödem, ansiktsodem, perifer svullnad, ansiktssvullnad, lokaliserat ödem, generaliserat ödem och svullnad.*

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Dessa utvalda biverkningar var likartade när cemiplimab administrerades som monoterapi eller i kombination med kemoterapi.

#### Immunmedierade biverkningar (se avsnitten 4.2 och 4.4)

##### *Immunmedierad pneumonit*

Immunmedierad pneumonit inträffade hos 33 (2,6 %) av 1 281 patienter som fick cemiplimab varav 4 (0,3 %) patienter med immunmedierad pneumonit av grad 4, och 8 (0,6 %) patienter med immunmedierad pneumonit av grad 3. Immunmedierad pneumonit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 17 (1,3 %) av 1 281 patienter. Bland de 33 patienterna med immunmedierad pneumonit var mediantiden till insjuknande 2,7 månader (intervall: 7 dagar till 22,2 månader) och mediandurationen för pneumonit var 1,1 månader (intervall: 5 dagar till 16,9 månader). Tjugosju av de 33 patienterna (81,8 %) fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 15 dagar (intervall: 1 dag till 5,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 20 (60,6 %) av 33 patienter tillfrisknat från pneumonit.

##### *Immunmedierad kolit*

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

##### *Immunmedierad hepatit*

Immunmedierad hepatit inträffade hos 31 (2,4 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 1 (< 0,1 %) patient med immunmedierad hepatit av grad 5, 4 (0,3 %) patienter med grad 4 och 21 (1,6 %) patienter med grad 3. Immunmedierad hepatit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos

18 (1,4 %) av 1 281 patienter. Bland de 31 patienterna med immunmedierad hepatit var mediantiden till insjuknande 2,8 månader (intervall: 7 dagar till 22,5 månader) och hepatitens medianduration var 2,3 månader (intervall: 5 dagar till 8,7 månader). Tjugosju av de 31 patienterna (87,1 %) med immunmedierad hepatit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 24 dagar (intervall: 2 dagar till 3,8 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 12 (38,7 %) av 31 patienter tillfrisknat från immunmedierad hepatit.

#### *Immunmedierade endokrinopater*

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

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

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

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

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

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

#### *Immunmedierade hudbiverkningar*

Immunmedierade hudbiverkningar förekom hos 24 (1,9 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 11 (0,9 %) patienter med immunmedierade hudbiverkningar av grad 3. Tre (0,2 %) av 1 281 patienter behövde permanent avbryta cemiplimabbehandlingen på grund av immunmedierade hudbiverkningar. Bland de 24 patienterna med immunmedierade hudbiverkningar var mediantiden till insjuknandet 2,0 månader (intervall: 2 dagar till 17,0 månader) och mediandurationen var 2,9 månader

(intervall: 8 dagar till 38,8 månader). Sjuttion av 24 patienter (70,8 %) med immunmedierade hudbiverkningar fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 10 dagar (intervall: 1 dag till 2,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 17 (70,8 %) av 24 patienter tillfrisknat från hudbiverkningarna.

#### *Immunmedierad nefrit*

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

#### *Andra immunmedierade biverkningar*

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

**Centrala och perifera nervsystemet:** aseptisk meningit, paraneoplastisk encefalomyelit (grad 5), kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati, encefalit, myastenia gravis, perifer neuropati<sup>a</sup>.

**Hjärtsjukdomar:** myokardit<sup>b</sup> (grad 5), perikardit<sup>c</sup>

**Immunsystemsjukdomar:** immun trombocytopeni

**Muskuloskeletala systemet och bindväv:**

Artralgi (1,2 %), artrit<sup>d</sup>, muskelsvaghet, myalgi, myosit<sup>e</sup> (grad 4), polymyalgia reumatika, Sjögrens syndrom

**Sjukdomar i hud och subkutan vävnad:** klåda

**Ögon:** keratit

**Magtarmkanalen:** stomatit, immunmedierad gastrit

<sup>a</sup>. Inklusive neurit, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati

<sup>b</sup>. Inklusive autoimmun myokardit, immunmedierad myokardit och myokardit

<sup>c</sup>. Inklusive autoimmun perikardit och perikardit

<sup>d</sup>. Inklusive artrit, immunmedierad artrit, och polyartrit

<sup>e</sup>. Inklusive myosit och dermatomyosit

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

#### Infusionsrelaterade reaktioner

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

#### Immunogenicitet

Liksom med alla läkemedelsproteiner finns en risk att utveckla immunogenicitet mot cemiplimab. I kliniska studier med 1 029 patienter som behandlades med cemiplimab utvecklade 2,1 % av patienterna antikropp

ar i samband med behandlingen, varav cirka 0,3 % hade ett bestående immunsvär. Inga neutraliserande antikroppar observerades. Inga tecken sågs på förändrad farmakokinetik eller säkerhetsprofil med utveckling av anti-cemiplimab-antikroppar

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

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

# 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

#### CSCC

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

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

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

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

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

**Tabell 3: Effektergebnisse – studie 1540 – metastaserad kutan skivepitelcancer (CSCC) per doseringsgrupp samt lokalt avancerad skivepitelcancer (CSCC)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resultatmått för effekt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | mCSCC<br>cemiplimab:<br>3 mg/kg<br>varannan<br>vecka<br>(Grupp 1)<br>(n = 59) | laCSCC<br>cemiplimab:<br>3 mg/kg<br>varannan<br>vecka<br>(Grupp 2)<br>(n = 78) | mCSCC<br>cemiplimab:<br>350 mg var<br>tredje vecka<br>(Grupp 3)<br>(n = 56) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ICR                                                                           | ICR                                                                            | ICR                                                                         |
| <b>Bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) <sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| ORR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 50,8 %                                                                        | 44,9 %                                                                         | 46,4 %                                                                      |
| 95 % KI för ORR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (37,5; 64,1)                                                                  | (33,6; 56,6)                                                                   | (33,0; 60,3)                                                                |
| Komplett respons (CR) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20,3 %                                                                        | 12,8 %                                                                         | 19,6%                                                                       |
| Partiell respons (PR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30,5 %                                                                        | 32,1 %                                                                         | 26,8 %                                                                      |
| Stabil sjukdom (Stable disease; SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 15,3 %                                                                        | 34,6 %                                                                         | 14,3 %                                                                      |
| Progressiv sjukdom (Progressive disease; PD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 16,9 %                                                                        | 12,8 %                                                                         | 25 %                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <b>Responsduration (DOR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| Median <sup>c</sup> (månader) (95 % KI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NR<br>(20,7, NE)                                                              | 41,9<br>(20,5, 54,6)                                                           | 41,3<br>(40,8, 46,3)                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2,8-38,9+                                                                     | 1,9-54,6                                                                       | 4,2-46,3                                                                    |
| KI: Konfidensintervall, ICR: Oberoende central granskning; NR: Not reached (Inte uppnått), NE: Not evaluable (icke utvärderbar)<br><br><sup>a</sup> . I Grupp 1, 2, och 3 var mediandurationen för uppföljning 18,5, 15,5 respektive 17,3 månader.<br><sup>b</sup> . Inkluderade endast patienter med fullständig läkning av tidigare kutana problem; patienterna med laCSCC i studie 1540 krävde biopsi för att bekräfta CR.<br><sup>c</sup> . Baserat på uppskattning enligt Kaplan Meier. |                                                                               |                                                                                |                                                                             |

|                                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resultatmått för effekt</b>                                                                                                                                                   | mCSCC<br>cemiplimab:<br>3 mg/kg<br>varannan<br>vecka<br>(Grupp 1)<br>(n = 59) | laCSCC<br>cemiplimab:<br>3 mg/kg<br>varannan<br>vecka<br>(Grupp 2)<br>(n = 78) | mCSCC<br>cemiplimab:<br>350 mg var<br>tredje vecka<br>(Grupp 3)<br>(n = 56) |
| Intervall<br>(månader)                                                                                                                                                           |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| Patienter<br>med DOR ≥<br>6 månader,<br>%                                                                                                                                        | 93,3 %                                                                        | 88,6 %                                                                         | 96,2 %                                                                      |
|                                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <b>Tid till<br/>respons<br/>(TTR)</b>                                                                                                                                            |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| Median<br>(månader)<br>intervall<br>(min:max)                                                                                                                                    | 1,9<br>(1,7: 21,8)                                                            | 2,1<br>(1,8: 8,8)                                                              | 2,1<br>(2,0: 22,8)                                                          |
|                                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <b>Progressions<br/>fri<br/>överlevnad<br/>(PFS)<sup>a, c</sup></b>                                                                                                              |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| 6 månader<br>(95 % KI)                                                                                                                                                           | 66,4 %<br>(52,5; 77,1)                                                        | 72,4 %<br>(60,1; 81,5)                                                         | 60,7 %<br>(46,7; 72,1)                                                      |
| 12 månader<br>(95 % KI)                                                                                                                                                          | 53,8 %<br>(40,0; 65,8)                                                        | 60,8 %<br>(47,8; 71,5)                                                         | 53,4 %<br>(39,5; 65,4)                                                      |
|                                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <b>Total<br/>överlevnad<br/>(OS)<sup>a, c</sup></b>                                                                                                                              |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| 12 månader<br>(95 % KI)                                                                                                                                                          | 81,3 %<br>(68,7; 89,2)                                                        | 91,8 %<br>(82,6; 96,2)                                                         | 72,5 %<br>(58,6; 82,5)                                                      |
| KI: Konfidensintervall, ICR: Oberoende central<br>granskning; NR: Not reached (Inte uppnått), NE: Not<br>evaluable (icke utvärderbar)                                            |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <sup>a</sup> . I Grupp 1, 2, och 3 var mediandurationen för<br>uppföljning 18,5, 15,5 respektive 17,3 månader.                                                                   |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <sup>b</sup> . Inkluderade endast patienter med fullständig<br>läkning av tidigare kutana problem; patienterna med<br>laCSCC i studie 1540 krävde biopsi för att bekräfta<br>CR. |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <sup>c</sup> . Baserat på uppskattning enligt Kaplan Meier.                                                                                                                      |                                                                               |                                                                                |                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resultatmått för effekt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | mCSCC<br>cemiplimab:<br>3 mg/kg<br>varannan<br>vecka<br>(Grupp 1)<br>(n = 59) | laCSCC<br>cemiplimab:<br>3 mg/kg<br>varannan<br>vecka<br>(Grupp 2)<br>(n = 78) | mCSCC<br>cemiplimab:<br>350 mg var<br>tredje vecka<br>(Grupp 3)<br>(n = 56) |
| KI: Konfidensintervall, ICR: Oberoende central<br>granskning; NR: Not reached (Inte uppnått), NE: Not<br>evaluable (icke utvärderbar)                                                                                                                                                                                                                       |                                                                               |                                                                                |                                                                             |
| <sup>a</sup> I Grupp 1, 2, och 3 var mediandurationen för<br>uppföljning 18,5, 15,5 respektive 17,3 månader.<br><sup>b</sup> Inkluderade endast patienter med fullständig<br>läkning av tidigare kutana problem; patienterna med<br>laCSCC i studie 1540 krävde biopsi för att bekräfta<br>CR.<br><sup>c</sup> Baserat på uppskattning enligt Kaplan Meier. |                                                                               |                                                                                |                                                                             |

#### Effekt och PD-L1 status

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

#### BCC

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

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

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

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

50 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare anti-cancer strålbehandling (RT) (median: 1,0 RT, intervall: 1 till 6).

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

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

Effekten presenteras i tabell 4.

**Tabell 4:        Effektnresultat från studie 1620 i lokalt avancerad och metastaserad basalcelsccancer**

| Resultatmått för effekt                                 | laBCC                              | mBCC                               |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                                         | cemiplimab 350 mg var tredje vecka | cemiplimab 350 mg var tredje vecka |
|                                                         | n = 84                             | n = 54                             |
|                                                         | ICR                                | ICR                                |
| <b>Bästa helhetsrespons (BOR)<sup>a, b, c</sup></b>     |                                    |                                    |
| Objektiv responsfrekvens (ORR: CR+ PR) (95 % KI)        | 27 (32,1 %) (22,4; 43,2)           | 13 (24,1 %) (13,5; 37,6)           |
| Komplett responsfrekvens (CR) <sup>d</sup> (95 % KI)    | 6 (7,1 %) (2,7 14,9)               | 1 (1,9 %) (0,0; 9,9)               |
| Partiell responsfrekvens (PR)                           | 21 (25,0 %)                        | 12 (22,2 %)                        |
| Sjukdomsprogressionsfrekvens (PD)                       | 9 (10,7 %)                         | 16 (29,6 %)                        |
| <b>Responsduration (DOR)</b>                            | n = 27 respondenter                | n = 13 respondenter                |
| Median <sup>e</sup> (månader) (95 % KI)                 | NR (15,5, NE)                      | 16,7 (9,8, NE)                     |
| Intervall (observerade)(månader)                        | 2,1–36,8+                          | 4,8–25,8+                          |
| Patienter med DOR ≥ 6 månader, % <sup>e</sup> (95 % KI) | 88,5 % (68,4; 96,1)                | 100,0 % (NE; NE)                   |
| <b>Tid till respons (TTR)</b>                           | n = 27 respondenter                | n = 13 respondenter                |
| Median (månader) (Intervall)                            | 4,3 (2,1–21,4)                     | 4,0 (2,0–10,5)                     |

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

<sup>a</sup>. Medianduration för uppföljning: laBCC: 15,9 månader, mBCC: 8,4 månader

<sup>b</sup>. Inkluderar 2 laBCC patienter som uppfyllde inklusionskriterierna enbart på grundval av "inte bättre än stabil sjukdom (SD) efter 9 månader av HHI-behandling". BOR resultat enligt ICR var SD för 1 patient och NE för 1 patient.

<sup>c</sup>. Inkluderar 3 mBCC som uppfyllde inklusionskriterierna enbart på grundval av "inte bättre än SD efter 9 månader av HHI-behandling". BOR resultat enligt ICR där PR för 1 patient och SD för 2 patienter.

<sup>d</sup>. För lokalt avancerade BCC-patienter i studie 1620 krävdes biopsi för att bekräfta komplett respons.

<sup>e</sup>. Baserat på Kaplan Meier-estimat.

### Effekt och PD-L1 status

Klinisk aktivitet observerades oberoende av tumörens PD-LI-expressionsstatus.

### NSCLC

#### *Första linjens behandling av NSCLC med cemiplimab som monoterapi*

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

Totalt 710 patienter inkluderades.

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

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

Behandlingen med cemiplimab fortgick tills RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Patienter som erfarit oberoende granskningskommitté (independent review committee, IRC)-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression med cemiplimabbehandling fick fortsätta behandlingen med cemiplimab med ytterligare 4 cykler av histologispecifik kemoterapi tills vidare sjukdomsprogression observerades. Patienter som erfor IRC-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression med kemoterapibehandling fick cemiplimabbehandling tills vidare progression, oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Av de 203 patienter som randomiserades att få kemoterapi som hade IRC-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression gick 150 (73,9 %) över till behandling

med cemiplimab. Var nionde vecka utvärderades tumörstatus. Primära resultatmått för effekt var total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömts av blindad IRC med hjälp av RESIST 1.1. Ett viktigt sekundärt effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR).

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

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

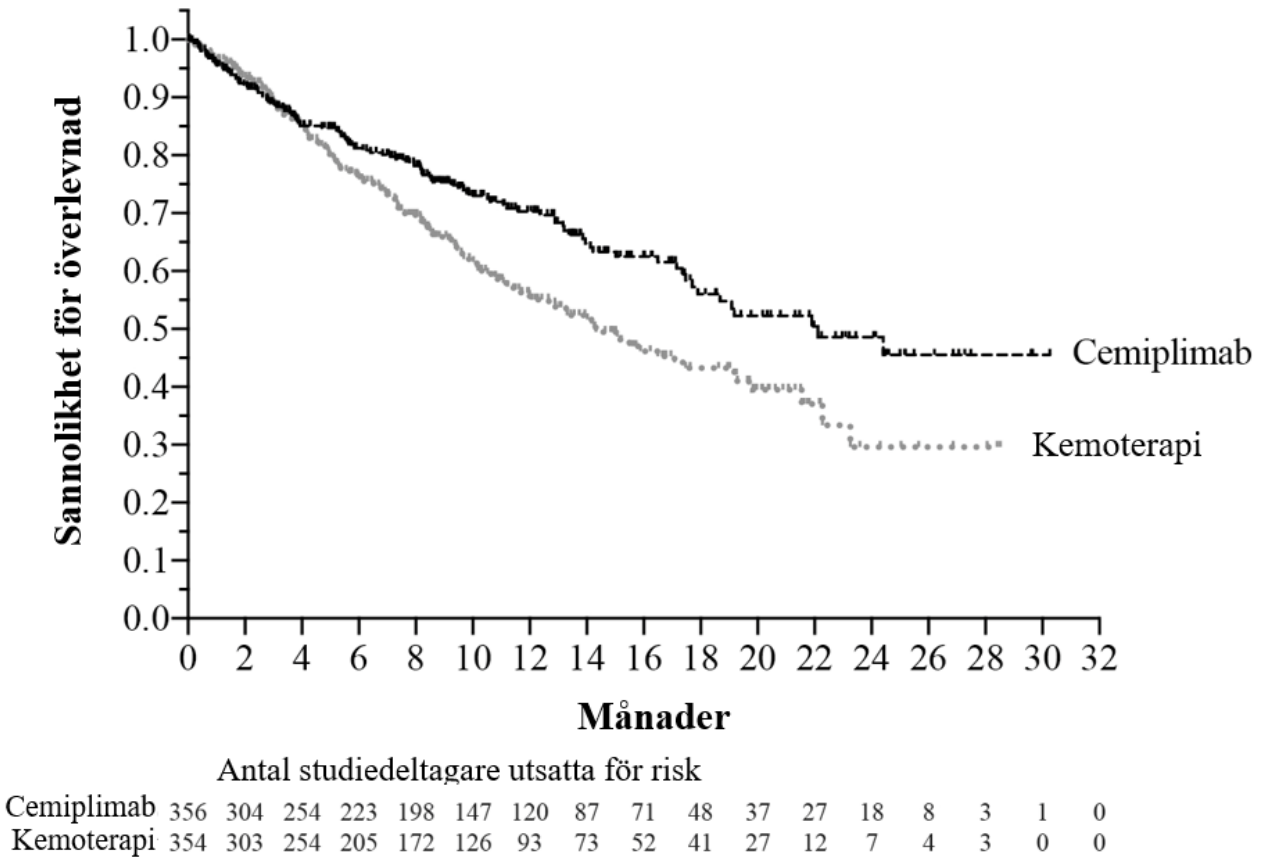
Effekten presenteras i tabell 5, bild 1 och bild 2.

**Tabell 5: Effekteresultat från studie 1624 i icke-småcellig lungcancer**

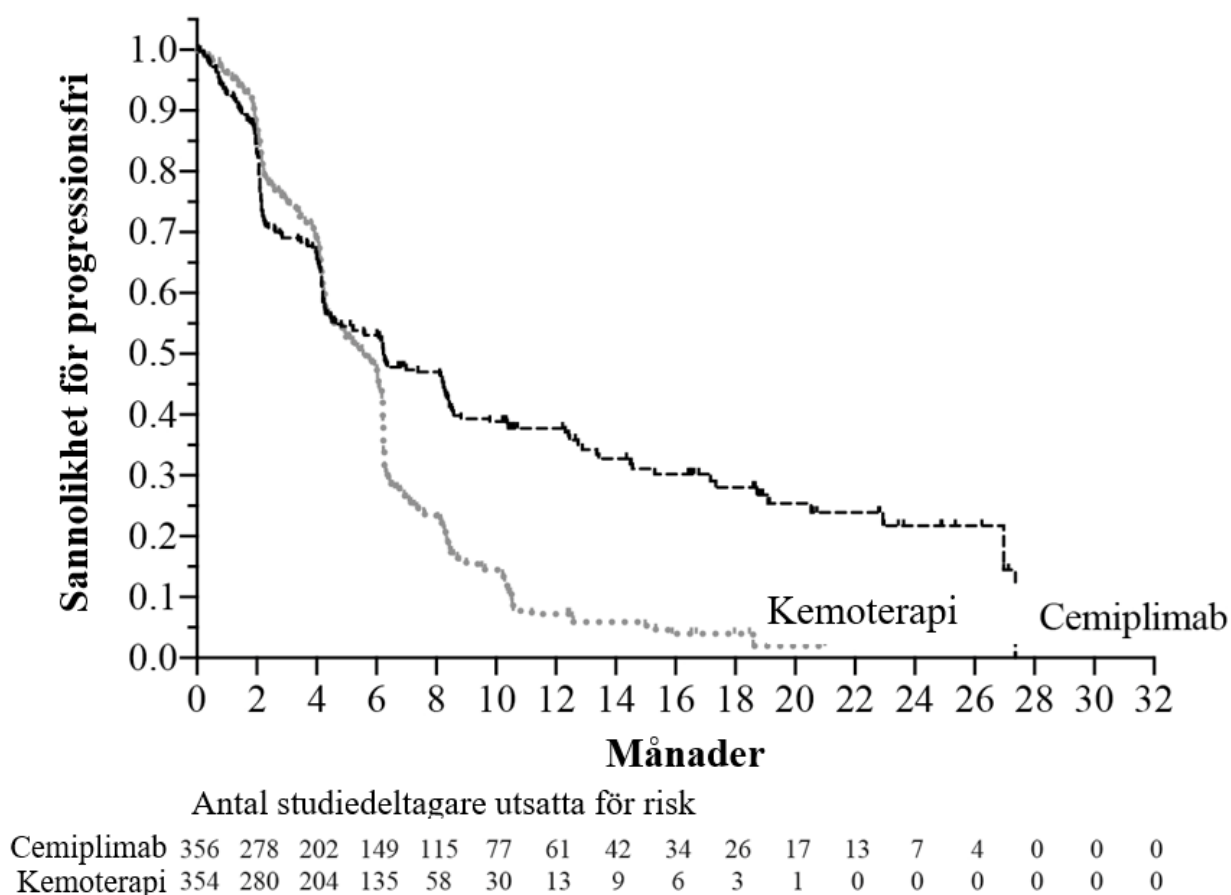
| Resultatmått för effekt <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cemiplimab<br>350 mg var tredje vecka<br>n = 356 | Kemoterapi<br>n = 354 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Total överlevnad (OS)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                  |                       |
| Dödsfall n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 108 (30,3)                                       | 141 (39,8)            |
| Median i månader (95 % KI) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 22, (17,7 NE)                                    | 14,3 (11,7; 19,2)     |
| Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,68 (0,53; 0,87)                                |                       |
| p-värde <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,0022                                           |                       |
| OS frekvens vid 12 månader (95 % KI) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 70 % (64; 75)                                    | 56 % (49; 62)         |
| <b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                       |
| Händelser n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 201 (56,5)                                       | 262 (74,0)            |
| Median i månader (95 % KI) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6,2 (4,5; 8,3)                                   | 5,6 (4,5; 6,1)        |
| Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,59 (0,49; 0,72)                                |                       |
| PFS frekvens vid 12 månader (95 % KI) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 38 % (32,44)                                     | 7 % (4,11)            |
| <b>Objektiv responsfrekvens (%)<sup>e</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                       |
| ORR (95 % KI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 36,5 (31,5; 41,8)                                | 20,6 (16,5; 25,2)     |
| Komplett responsfrekvens (CR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3,1                                              | 0,8                   |
| Partiell responsfrekvens (PR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 33,4                                             | 19,8                  |
| Responsduration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n = 130 respondenter                             | n = 73 respondenter   |
| Median (månader) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 21,0                                             | 6,0                   |
| Intervall (månader)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | (1,9 + - 23,3+)                                  | 6,0 (1,3+ - 16,5+)    |
| Patienter med observerat DOR<br>≥ 6 månader, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 69 %                                             | 41 %                  |
| KI: Konfidensintervall; NE: Not evaluable (icke utvärderbar); +: Pågående respons<br><sup>a</sup> . Median duration för uppföljning: cemiplimab: 13,1 månader; kemoterapi: 13,1 månader<br><sup>b</sup> . Baserat på Kaplan-Meier estimat<br><sup>c</sup> . Baserat på stratifierad proportionell riskmodell<br><sup>d</sup> . Baserat på tvåsidigt p-värde |                                                  |                       |

|                                                                      |                                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|
| Resultatmått för effekt <sup>a</sup>                                 | Cemiplimab<br>350 mg var tredje vecka<br>n = 356 | Kemoterapi<br>n = 354 |
| <sup>e</sup> . Baserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall |                                                  |                       |

Figur 1: OS i studie 1624 i NSCLC



Figur 2: PFS i studie 1624 i NSCLC



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

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

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

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

Behandling med cemiplimab eller placebo fortgick tills RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Kemoterapibehandling gavs i 4 cykler följt av underhållsbehandling med pemetrexed enligt klinisk indikation eller tills RECIST 1.1-definierad

sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Kemoterapi i studie 16113 bestod av karboplatin eller cisplatin i kombination med paklitaxel eller pemetrexed med obligatorisk underhållsbehandling vid pemetrexedinnehållande regimer. Tumörstatus utvärderades var nionde vecka med början vecka 9 under år 1, och var 12:e vecka med början vecka 55 under år 2. Det primära resultatmåttet för effekt var total överlevnad (OS). Viktiga sekundära resultatmått som bedömdes av blindad IRC utifrån RECIST 1.1, var progressionsfri överlevnad (PFS) och objektiv responsfrekvens (ORR).

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

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

Effektresultaten hos patienter med tumörer som uttryckte PD-L1  $\geq 1$  % presenteras i tabell 6, figur 3 och figur 4.

**Tabell 6: Effekresultat för studie 16113 vid icke-småcellig lungcancer (patienter med PD-L1-uttryck  $\geq 1$  %)<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup>. Medianduration för uppföljning: cemiplimab och kemoterapi: 15,9 månader, placebo och kemoterapi: 16,1 månader

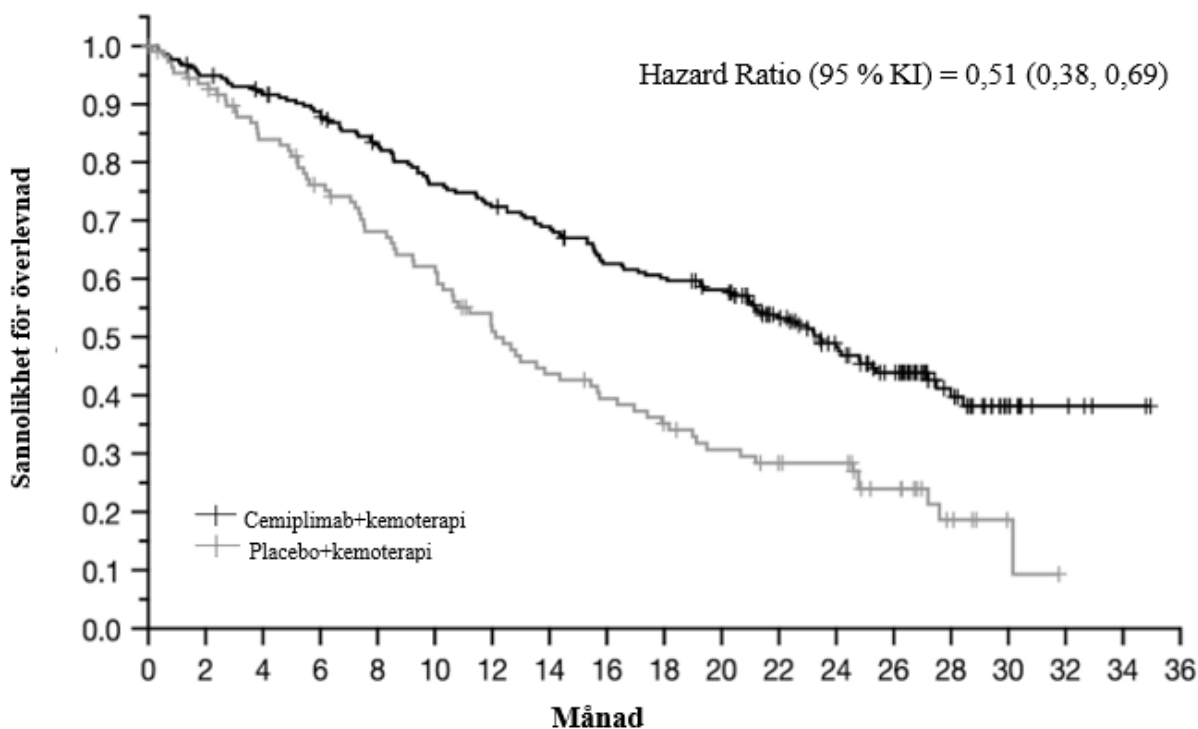
<sup>b</sup>. Baserat på Kaplan-Meier-estimat

c. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell

d. Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall

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

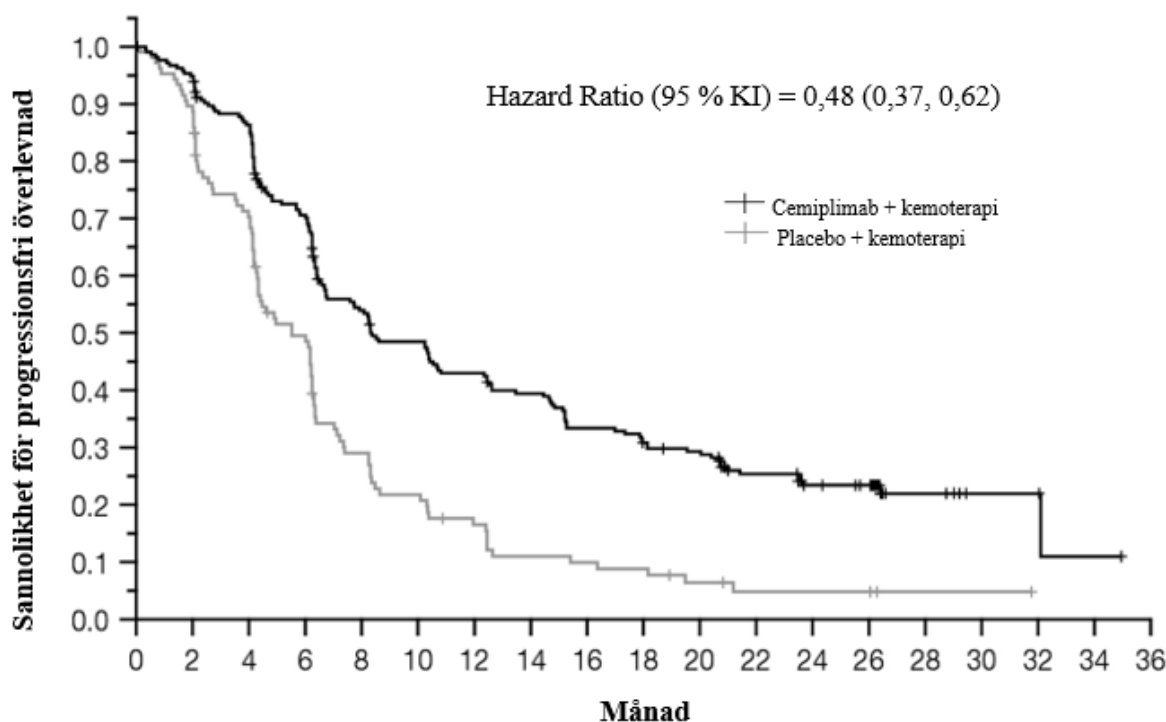
**Figur 3: OS i studie 16113 vid NSCLC (patienter med PD-L1-uttryck  $\geq 1\%$ ) - (Slutlig analys)<sup>a</sup>**



| Antal studiedeltagare utsatta för risk |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |
|----------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Cemiplimab+<br>kemoterapi              | 217 | 204 | 196 | 187 | 172 | 158 | 150 | 142 | 127 | 122 | 115 | 92 | 70 | 54 | 27 | 11 | 5 | 2 | 0 |
| Placebo+<br>kemoterapi                 | 110 | 100 | 87  | 77  | 68  | 62  | 49  | 42  | 37  | 32  | 27  | 23 | 22 | 14 | 6  | 2  | 0 | 0 | 0 |

<sup>a</sup>Baserat på slutlig OS analys (Avslutad insamling av data 14 juni 2022)

**Figur 4: PFS i studie 16113 vid NSCLC (patienter med PD-L1-uttryck  $\geq 1\%$ ) - (Slutlig analys)**



Antal studiedeltagare utsatta för risk

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

<sup>a</sup>Baserat på slutlig PFS analys (Avslutad insamling av data 14 juni 2022)

### Livmoderhalscancer

Säkerhet och effekt för cemiplimab utvärderades hos patienter med recidiverande eller metastaserad livmoderhalscancer vars tumörer progredierade under eller efter platinabaserad kemoterapi, med eller utan bevacizumab i studie 1676, en randomiserad, öppen multicenterstudie.

Patienter inkluderades oberoende av tumörens PD-L1 uttryck. Studien exkluderade patienter med autoimmunsjukdom som krävde systemisk behandling med immunsuppressiva medel inom 5 år och tidigare anti-PD-1/PD-L1-behandling.

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

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

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

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

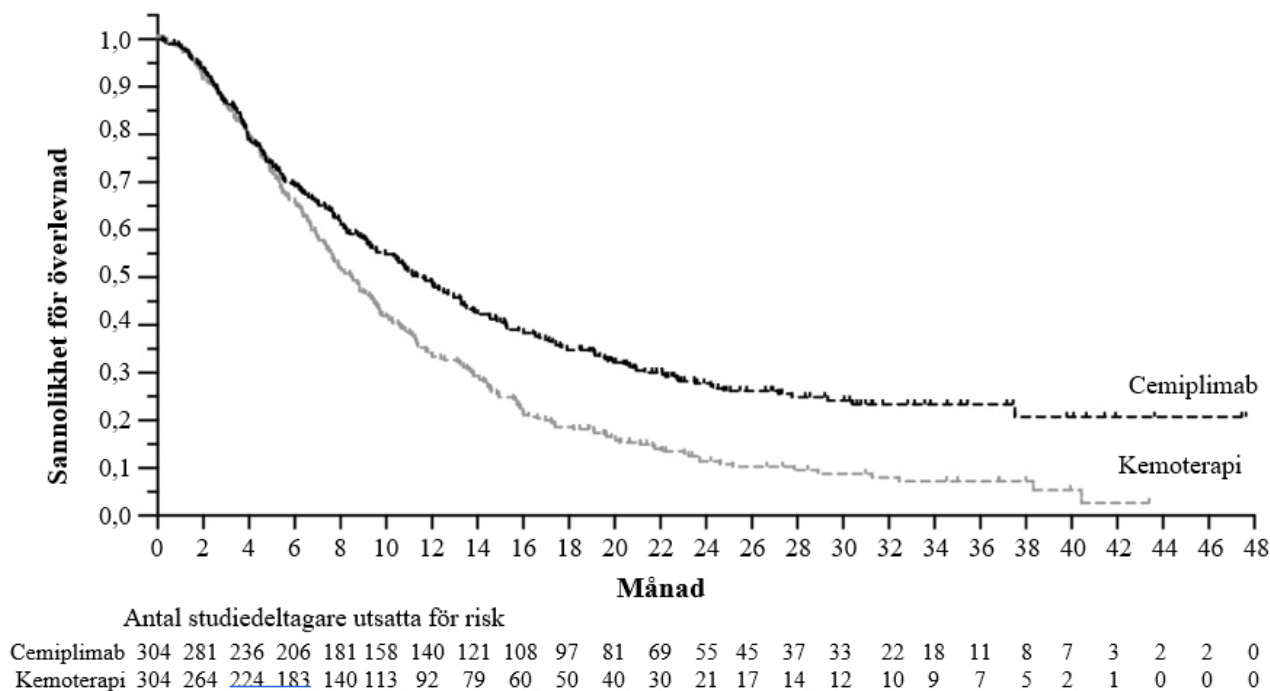
Effektresultaten presenteras i tabell 7, figur 5 och figur 6.

**Tabell 7:        Effektresultat för studie 1676 i livmoderhalscancer**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Skivepitelhistologi (SCC)<br>(N=477)          |                       | Total population<br>(N=608)                   |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
| Resultatmått för effekt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | cemiplimab 350 mg var tredje vecka<br>(n=239) | kemoterapi<br>(n=238) | cemiplimab 350 mg var tredje vecka<br>(n=304) | kemoterapi<br>(n=304) |
| Total överlevnad (OS) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               |                       |                                               |                       |
| Dödsfall, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 143 (59,8 %)                                  | 161 (67,6 %)          | 184 (60,5 %)                                  | 211 (69,4 %)          |
| Median i månader<br>(95 % KI) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 11,1<br>(9,2; 13,4)                           | 8,8<br>(7,6; 9,8)     | 12,0<br>(10,3; 13,5)                          | 8,5<br>(7,5; 9,6)     |
| Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,73<br>(0,58; 0,91)                          |                       | 0,69<br>(0,56; 0,84)                          |                       |
| p-värde <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,00306                                       |                       | 0,00011                                       |                       |
| Progressionsfri överlevnad (PFS) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                       |                                               |                       |
| Händelser, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 197 (82,4 %)                                  | 214 (89,9 %)          | 253 (83,2 %)                                  | 269 (88,5 %)          |
| Median i månader<br>(95 % KI) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2,8<br>(2,6; 4,0)                             | 2,9<br>(2,7; 3,9)     | 2,8<br>(2,6; 3,9)                             | 2,9<br>(2,7; 3,4)     |
| Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,71 (0,58; 0,86)                             |                       | 0,75 (0,62; 0,89)                             |                       |
| p-värde <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,00026                                       |                       | 0,00048                                       |                       |
| Objektiv responsfrekvens (%) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                               |                       |                                               |                       |
| ORR<br>(95 % KI) <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 17,6<br>(13,0; 23,0)                          | 6,7<br>(3,9; 10,7)    | 16,4 (12,5; 21,1)                             | 6,3<br>(3,8; 9,6)     |
| Responsduration<br>(DOR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N=42                                          | N=16                  | N=50                                          | N=19                  |
| Median (månader) <sup>b</sup><br>(95 % KI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 16,4<br>(12,4; NE)                            | 6,9<br>(4,2; 7,7)     | 16,4<br>(12,4; NE)                            | 6,9<br>(5,1; 7,7)     |
| <sup>a</sup> . Median uppföljningstid: 18,2 månader. (Avslutad insamling av data – 4 januari 2021.)<br><sup>b</sup> . Baserat på Kaplan-Meier estimat.<br><sup>c</sup> . Baserat på stratifierad proportionell riskmodell stratifierad enligt histologi och geografisk region.<br><sup>d</sup> . Ensidigt p-värde baserat på stratifierad proportionell riskmodell (cemiplimab vs. kemoterapi).<br><sup>e</sup> . Baserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall. |                                               |                       |                                               |                       |

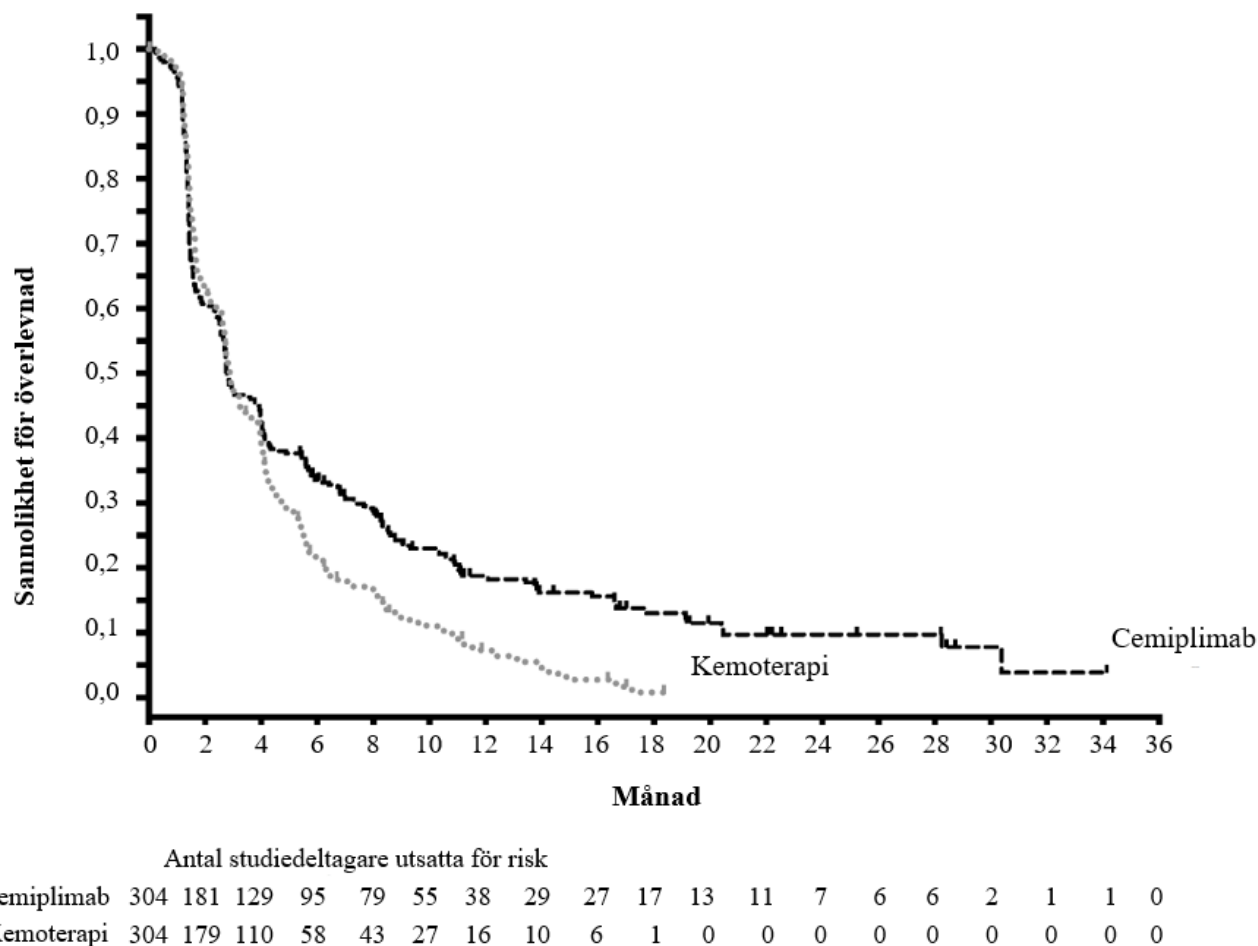
I en uppdaterad OS-analys (avslutad insamling av data – 4 januari 2022) med en median uppföljningstid på 30,2 månader, visade cemiplimab en fortsatt överlevnadsfördel jämfört med kemoterapi (Hazard Ratio, HR: 0,66, 95 % KI [0,55; 0,79]) (se figur 3).

**Figur 5: OS i studie 1676 i livmoderhalscancer – total population (uppdaterad analys)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>. Baserat på resultat från en uppdaterad OS-analys som genomfördes ett år efter primäranalysen.

**Figur 6: PFS i studie 1676 i livmoderhalscancer – total population (primäranalys)**



### Subgruppsanalyser:

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

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

### Äldre

#### Monoterapi

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

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

#### Kombinationsbehandling

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

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

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för cemiplimab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av alla sjukdomar som ingår i kategorin maligna neoplasmer, förutom de i hematopoetisk och lymfoid vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Plasmakoncentrationsdata från 1063 patienter med olika solida tumörer som fått cemiplimab intravenöst kombinerades i en farmakokinetisk populationsanalys.

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

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

### Absorption

Cemiplimab administreras intravenöst och har därmed fullständig biotillgänglighet.

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### Särskilda patientgrupper

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

### Nedsatt njurfunktion

Påverkan av nedsatt njurfunktion på cemiplimabexponeringen utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys i patienter med lindrigt ( $CL_{cr}$  60-89 ml/min,  $n = 396$ ), måttligt ( $CL_{cr}$  30-59 ml/min,  $n = 166$ ) eller svårt ( $CL_{cr}$  15-29 ml/min,  $n = 74$ ) nedsatt njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i cemiplimabexponering sågs mellan patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Cemiplimab har inte studerats hos patienter med  $CL_{cr} < 21$  ml/min (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det har inte utförts några studier avseende cemiplimabs karcinogenicitet eller genotoxicitet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med cemiplimab (se avsnitt 4.6). Som rapporterats i litteraturen spelar PD-1/PD-L1-signaleringsvägarna en roll under graviditeten genom att behålla immunologisk tolerans och studier har visat att hämning av PD-1 receptorn resulterar i för tidig terminering av graviditeten. Ökningen av missfall och/eller resorption hos djur med begränsat PD-L1-uttryck (knock-out- eller anti-PD1/PD-L1 monoklonala antikroppar) har setts hos både möss ochapor. Dessa djurslag har liknande moder-foster relationer som hos människa.

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

4 år

#### Efter öppnandet

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

#### Efter spädning

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

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har demonstrerats enligt följande:

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

Får ej frysas.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

#### Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Beredning och administrering

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

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

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).

One Warrington Place

Dublin 2, D02 HH27

Irland

## 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1376/001

## 9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 28 juni 2019

Förnyat godkännande: 1 juli 2022

## 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-10 Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)