



**LIBTAYO®: la prima immunoterapia
approvata per il trattamento
del carcinoma cutaneo avanzato
a cellule squamose¹**

LIBTAYO® in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:²

- carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato (mCSCC o laCSCC) che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa;
- carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del *pathway* di Hedgehog (HHI).

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 del RCP per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.²

Il CSCC è il secondo tumore della pelle più comune dopo il BCC³



I dati dei Registri tumori italiani hanno stimato nel 2018 circa **19.000 nuove diagnosi di CSCC**, con maggiore incidenza nei maschi soprattutto **dopo i 65 anni**.⁴



In una piccola percentuale di pazienti il CSCC metastatico o in progressione localmente avanzata **non è candidabile a intervento chirurgico o radioterapia**.³



Sebbene la prognosi complessiva dei pazienti con CSCC sia relativamente buona, i pazienti che sviluppano una **malattia metastatica** hanno una **prognosi sfavorevole**.⁵



Tutti gli studi hanno mostrato una prognosi sfavorevole associata a **metastasi a distanza** del CSCC, riportando un **tasso di mortalità >70%**.⁶

Tradizionalmente è mancato uno standard di cura per il trattamento del CSCC localmente avanzato non resecabile e metastatico.⁷

Il CSCC può avere un impatto negativo a livello fisico, funzionale e psicologico sulla vita dei pazienti⁸

- Il CSCC può invadere il tessuto circostante, causando distruzione locale dei tessuti e deturpazione⁹
- La morbilità e mortalità del CSCC sono problemi di salute pubblica relativamente poco riconosciuti¹⁰
- Quando si sceglie una modalità di trattamento per il CSCC devono essere considerate le condizioni mediche, mentali e funzionali del paziente⁹



La European Association of Dermato-Oncology (EADO) prevede un approccio multidisciplinare per tutti i pazienti con malattia avanzata.¹¹

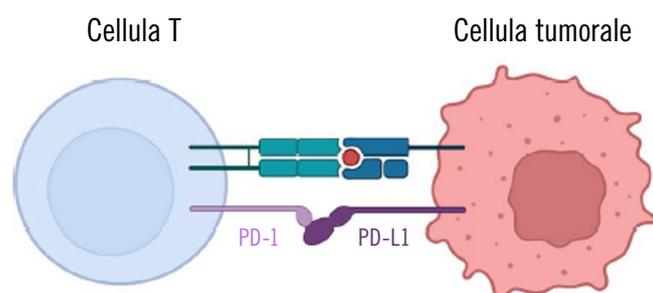
Le Clinical Practice Guidelines del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) incoraggiano la gestione multidisciplinare dei pazienti con tumori complessi ad alto rischio, recidiva regionale o metastasi a distanza, oltre alla partecipazione ai trial clinici da parte dei pazienti con CSCC metastatico.¹²

LIBTAYO® è un anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1, interamente umano, ad alta affinità¹³

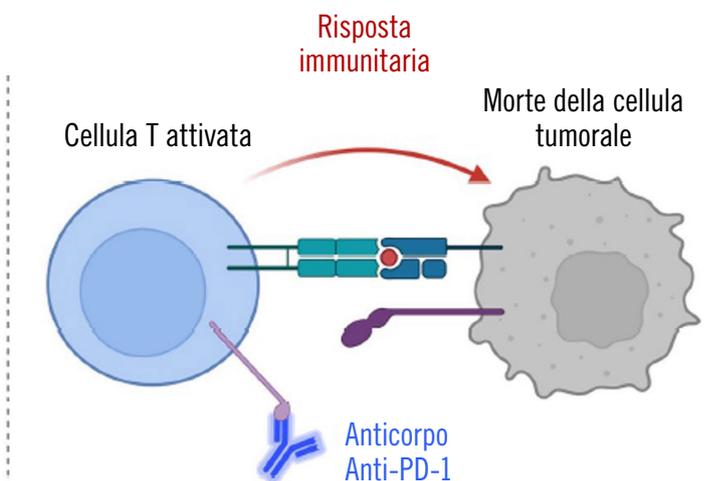
LIBTAYO® è stato creato usando la tecnologia VelocImmune¹³

- VelocImmune è una tecnologia esclusiva per la produzione di anticorpi monoclonali interamente umani¹⁴
- Crea in modo efficiente una grande quantità di potenziali anticorpi monoclonali ottimizzati¹⁴
- Genera anticorpi ad alta affinità che legano strettamente i bersagli terapeutici¹⁴

Il checkpoint immunitario inibisce l'attivazione delle cellule T¹⁵



Gli anticorpi anti-PD-1 permettono l'attivazione delle cellule T¹⁵



Elaborazione grafica di Fig. 1, ref. 15

Evasione immunitaria del tumore²

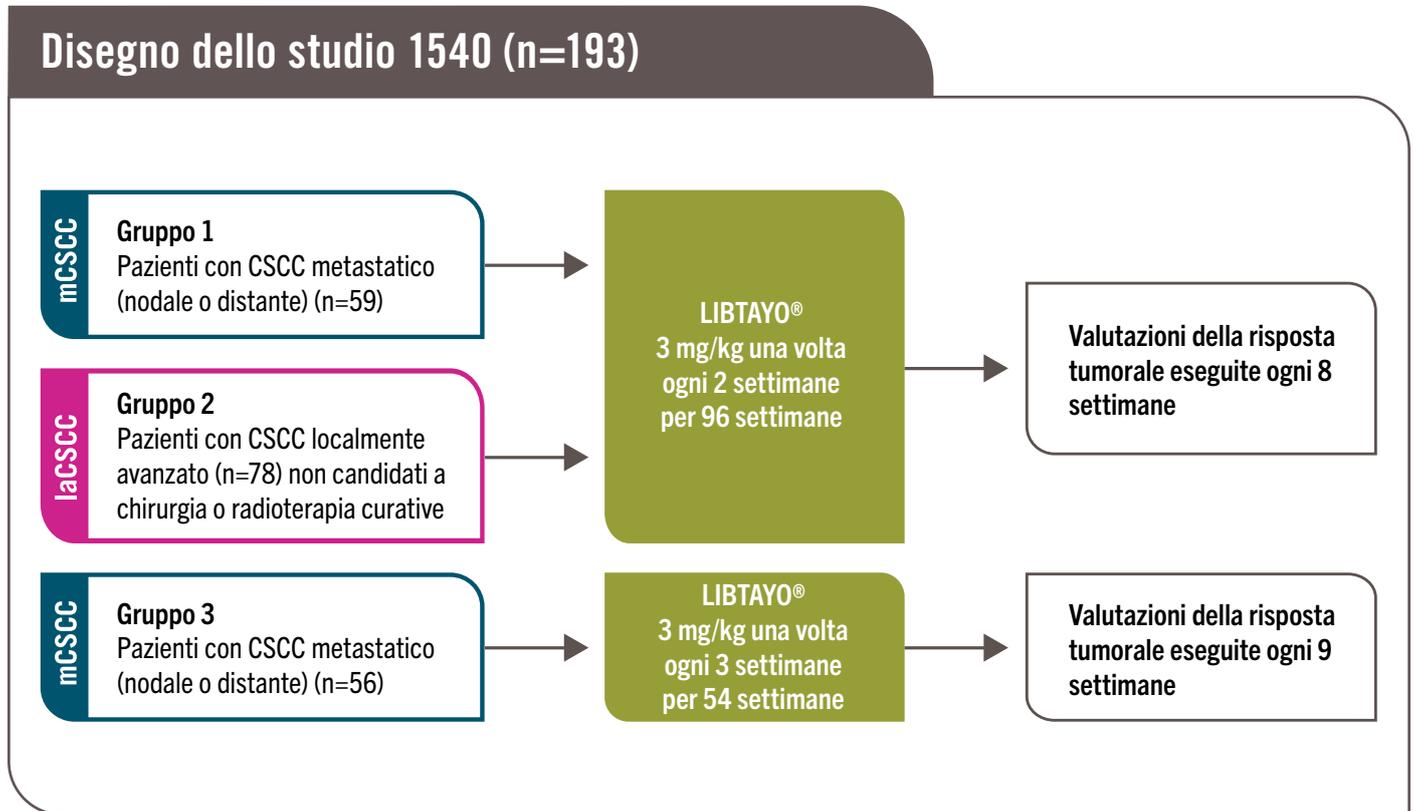
L'inattivazione delle cellule T può derivare dall'interazione del recettore PD-1 sulle cellule T infiltranti il tumore con i propri ligandi, PD-L1 e PD-L2, espressi sulle cellule tumorali.²

Attività della cellula T ripristinata²

LIBTAYO® si lega al recettore PD-1 sulle cellule T bloccandone l'interazione con PD-L1 e PD-L2 e aiutando a riattivare la risposta antitumorale delle cellule T.²

L'efficacia di LIBTAYO® nel CSCC avanzato è stata valutata nello studio 1540²

in pazienti con mCSCC o con laCSCC che non erano candidati a intervento chirurgico curativo o a radioterapia curativa²



Elaborazione grafica di dati testuali, ref. 2

Endpoint di efficacia primario²

- Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata da revisione centralizzata indipendente (ICR)

Endpoint di efficacia secondari²

- Durata della risposta (DOR) secondo ICR
- ORR e DOR secondo la valutazione dello sperimentatore (IA)
- Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo ICR e IA
- Sopravvivenza globale (OS)
- Risposta completa (CR) secondo ICR

La dose raccomandata è 350 mg di cemiplimab ogni 3 settimane, somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Il trattamento può essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.²

Pazienti candidati a ricevere LIBTAYO®³

L'attività clinica di LIBTAYO® è stata osservata indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1 del tumore.²



Nella maggior parte dei casi il CSCC viene trattato attraverso escissione chirurgica, tuttavia alcuni tumori presentano un rischio maggiore di recidiva locale, diffusione perineurale e metastasi, specialmente in pazienti immunocompromessi.¹⁶



Se la terapia chirurgica non viene selezionata, possono essere presi in considerazione approcci non chirurgici in caso di tumori a basso rischio, seppur con la consapevolezza che il tasso di guarigione sarà inferiore.¹⁶ La radioterapia può essere utilizzata nelle situazioni in cui la chirurgia è inadeguata o controindicata.¹⁶

Pazienti con CSCC avanzato candidati a LIBTAYO®³

CSCC metastatico³

- Pazienti con metastasi nodali
- Pazienti con metastasi a distanza

CSCC localmente avanzato³

- Pazienti non candidabili a intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa

Sono stati inclusi negli studi clinici pazienti con CSCC localmente avanzato che non erano candidati all'intervento chirurgico per uno o entrambi i seguenti motivi:³

- Recidiva della malattia dopo 2 interventi chirurgici e i medici curanti ritenevano improbabile una resezione curativa³
- Probabili complicanze o deformità provocate dall'intervento chirurgico secondo l'opinione dei medici curanti³

Caratteristiche dei pazienti con CSCC avanzato nello studio 1540²

CSCC avanzato (N=193)	
CSCC metastatico	115
Pazienti con metastasi solo a distanza, %	76,5
Pazienti con metastasi solo nodali, %	22,6
CSCC localmente avanzato	78
Età mediana, anni (intervallo)	72 (38-96)
Età ≥75 anni, n (%)	78 (40,4)
Maschi, n (%)	161 (83,4)
Bianchi, n (%)	187 (96,9)
Precedente radioterapia, %	67,9
Precedente chirurgia oncologica, %	81,3
≥1 precedente terapia antitumorale sistemica, %	33,7
Performance status ECOG, %	
0	44,6
1	55,4

Elaborazione grafica di dati testuali, ref. 2

Analisi primaria: Gruppo 1 e 2³

Pazienti con mCSCC e laCSCC trattati con LIBTAYO[®] Q2W (3 mg/kg)³

Studio di Fase 1³

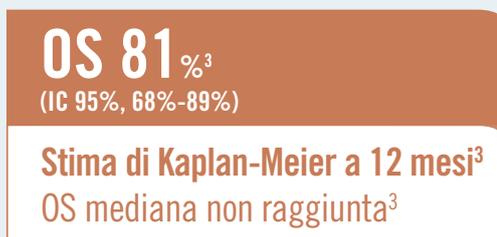
- Studio in aperto multicentrico
- 26 pazienti con laCSCC o mCSCC trattati con LIBTAYO[®] Q2W (3 mg/kg)
- mFU: 11 mesi (1,1-17,0)
- Marzo 2016 - Gennaio 2017



Elaborazione grafica di dati testuali e da Tab. 2, ref. 3

Studio di Fase 2³

- Studio non randomizzato, globale, pivotale
- 59 pazienti con mCSCC trattati con LIBTAYO[®] Q2W (3 mg/kg)
- mFU: 7,9 mesi (1,1-15,6)
- Maggio 2016 - Aprile 2017



Elaborazione grafica di dati testuali e da Tab. 2, ref. 3

Nell'analisi primaria i pazienti con CSCC avanzato si sono mostrati responsivi al trattamento con LIBTAYO[®] 3 mg/kg Q2W.³

CR = risposta completa; laCSCC = carcinoma cutaneo squamocellulare localmente avanzato; mCSCC = carcinoma cutaneo squamocellulare metastatico; mFU = follow-up mediano; ORR = tasso di risposta obiettiva; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; PR = risposta parziale; Q2W = ogni 2 settimane

Analisi primaria: Gruppo 3¹⁷

Pazienti con mCSCC trattati con LIBTAYO® 350 mg Q3W¹⁷

Studio di Fase 2¹⁷

- Studio in aperto, multicentrico, non randomizzato, internazionale
- 56 pazienti con mCSCC trattati con LIBTAYO® Q3W
- mFU: 8,1 mesi (0,6-14,1)
- Luglio 2017 - Marzo 2018



Elaborazione grafica di dati da Tab. 2, ref. 17

Nei pazienti con CSCC metastatico LIBTAYO® 350 mg Q3W ha mostrato una significativa attività antitumorale e una risposta al trattamento duratura.¹⁷

Analisi finale: LIBTAYO® nei Gruppi 1, 2 e 3 a un follow-up esteso di 15,7 mesi¹⁸

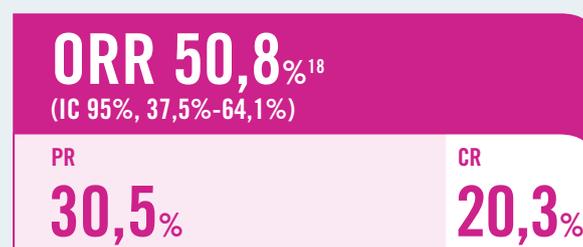
Endpoint primario nei Gruppi 1, 2 e 3¹⁸

Studio di Fase 2¹⁸

- Studio in aperto, multicentrico, non randomizzato, internazionale
- 193 pazienti con CSCC avanzato
- mFU: 15,7 mesi (0,6-36,1)¹⁸

Gruppo 1

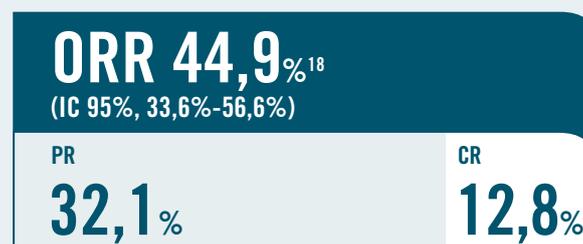
Pazienti con CSCC metastatico nodale o a distanza (n=59) 3 mg/kg Q2W¹⁸



FU mediano: 18,5 mesi (1,1-36,1)¹⁸

Gruppo 2

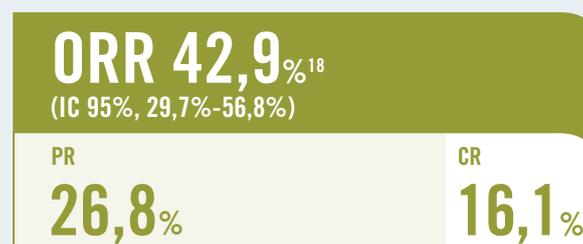
Pazienti con CSCC localmente avanzato (n=78) non candidati a chirurgia o radioterapia curative 3 mg/kg Q2W¹⁸



FU mediano: 15,5 mesi (0,8-35,6)¹⁸

Gruppo 3

Pazienti con CSCC metastatico nodale o a distanza (n=56) 350 mg Q3W¹⁸



FU mediano: 17,3 mesi (0,6-26,3)¹⁸

Elaborazione grafica di dati testuali e da Tab. 2, ref. 18

In questo ampio studio clinico condotto su inibitori PD-1 per il trattamento del CSCC avanzato, LIBTAYO® ha riconfermato un'attività clinica significativa e sostenuta nel tempo.¹⁸

Risultati di efficacia dello studio 1540²

Endpoint primari e secondari nei Gruppi 1, 2 e 3²

Obiettivo (<i>endpoint</i>) della valutazione di efficacia	mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg ogni 2 settimane (Gruppo 1) (N=59) ICR	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg ogni 2 settimane (Gruppo 2) (N=78) ICR	mCSCC Cemiplimab: 350 mg ogni 3 settimane (Gruppo 3) (N=56) ICR
Tasso di risposta obiettiva confermata (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
IC al 95% per ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Risposta completa (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Risposta parziale (<i>partial response</i> , PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabilità di malattia (<i>stable disease</i> , SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Progressione di malattia (<i>progressive disease</i> , PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Durata della risposta (DOR)^a			
Mediana ^c (mesi)	NR	41,9	41,3
IC al 95%	(20,7; NV)	(20,5; 54,6)	(40,8; 46,3)
Intervallo (mesi)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Pazienti con DOR ≥6 mesi, %	93,3%	88,6%	96,2%
Tempo alla risposta (TTR)			
Mediana (mesi) intervallo (min:max)	1,9 (1,7:21,8)	2,1 (1,8:8,8)	2,1 (2,0:22,8)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^{a,c}			
6 mesi (IC 95%)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 mesi (IC 95%)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Sopravvivenza globale (OS)^{a,c}			
12 mesi (IC 95%)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

^a Nei Gruppi 1, 2 e 3, la durata mediana del follow-up era di 18,5, 15,5 e 17,3 mesi, rispettivamente.

^b Include solo pazienti con guarigione completa del precedente coinvolgimento cutaneo; i pazienti con laCSCC nello Studio 1540 hanno effettuato la biopsia per confermare la CR.

^c In base alla stima di Kaplan Meier.

Elaborazione grafica di Tab. 3, ref. 2

La sicurezza di LIBTAYO® è stata valutata in 1281 pazienti nel corso di 5 studi clinici²

Elenco delle reazioni avverse (con incidenza $\geq 10\%$) nei pazienti trattati con LIBTAYO®²

Classificazione per sistemi e organi	Tutti i gradi, %	Gradi 3-5, %
Infezioni e infestazioni		
Infezione delle vie respiratorie superiori	10,9	0,4
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	15,0	5,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Appetito ridotto	13,0	0,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Tosse	10,8	0,2
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	16,3	0,7
Nausea	14,7	0,2
Stipsi	12,3	0,2
Dolore addominale	11,5	0,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea	21,4	1,6
Prurito	12,7	0,2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Dolore muscoloscheletrico	28,3	1,8
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Stanchezza	29,9	2,6

Estratto da Tab. 2, ref. 2



Le **reazioni avverse gravi** si sono verificate nel **32,4%** dei pazienti e hanno portato a interruzione permanente di LIBTAYO® nel **9,4%** dei pazienti.²

Riepilogo delle reazioni avverse immuno-mediate osservate con LIBTAYO®²

Incidenza, tempo mediano all'esordio, durata mediana e percentuale di risoluzione degli irAR di tutti i gradi negli studi clinici con LIBTAYO®²

Reazione avversa immuno-mediata	Incidenza (n=1281), %	Tempo mediano all'esordio (range)	Durata mediana (range)	Risoluzione al momento del cut-off, %
Polmonite	2,6	2,7 mesi (7 giorni-22,2 mesi)	1,1 mesi (5 giorni-16,9 mesi)	60,6
Colite o diarrea	2,0	3,8 mesi (1 giorno-16,6 mesi)	2,1 mesi (4 giorni-26,8 mesi)	56,0
Epatite	2,4	2,8 mesi (7 giorni-22,5 mesi)	2,3 mesi (5 giorni-8,7 mesi)	38,7
Ipotiroidismo	6,8	4,0 mesi (15 giorni-18,9 mesi)	9,2 mesi (1 giorno-37,1 mesi)	5,7
Iperitiroidismo	3,0	1,9 mesi (20 giorni-23,8 mesi)	1,9 mesi (9 giorni-32,7 mesi)	56,4
Tiroidite	0,6	Non riportato	Non riportato	12,5
Insufficienza surrenalica	0,5	7,5 mesi (4,2 mesi-18,3 mesi)	2,9 mesi (22 giorni-6,1 mesi)	16,7
Ipofisite	0,5	7,4 mesi (2,5 mesi-10,4 mesi)	2,7 mesi (9 giorni-34,9 mesi)	14,3
Diabete mellito di tipo 1	<0,1	Non riportato	Non riportato	Non riportato
Reazioni avverse cutanee	1,9	2,0 mesi (2 giorni-17,0 mesi)	2,9 mesi (8 giorni-38,8 mesi)	70,8
Nefrite	0,7	2,1 mesi (14 giorni-12,5 mesi)	1,5 mesi (9 giorni-5,5 mesi)	77,8
Altre irAR	<1 per ciascuna	Non riportato	Non riportato	Non riportato
Reazioni correlate all'infusione	7,3	Non riportato	Non riportato	98,9

Estratto da dati testuali, ref. 2



- Reazioni avverse immuno-mediate si sono verificate nel 21% dei pazienti e hanno portato a interruzione permanente del trattamento nel 4,6% dei pazienti.²
- Le reazioni avverse immuno-mediate più comuni sono state ipotiroidismo (6,8%), ipertiroidismo (3,0%), polmonite immuno-mediata (2,6%), epatite immuno-mediata (2,4%), colite immuno-mediata (2,0%) e reazioni cutanee immuno-mediate (1,9%).²

Dosaggio fisso ogni 3 settimane²



Dose raccomandata di 350 mg di cemiplimab contenuto in un flaconcino monouso²



Somministrazione mediante infusione EV nell'arco di 30 minuti²



Ogni 3 settimane²

Il trattamento può essere continuato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.²

Preparazione e somministrazione²



1 Eseguire un'ispezione visiva per individuare materiale particolato e cambiamento del colore prima della somministrazione.²

- LIBTAYO è una soluzione da incolore a giallo pallido, da trasparente a leggermente opalescente, che può contenere tracce di particelle da traslucide a bianche²
- Gettare il flaconcino se la soluzione appare torbida, ha cambiato colore o contiene materiale particolato estraneo differente da poche particelle traslucide/bianche²
- Non agitare il flaconcino²

2 Prelevare 7 mL (350 mg) dal flaconcino di LIBTAYO e trasferirli in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).²

3 Mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.²

- Non agitare la soluzione²
- La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 e 20 mg/mL²
- LIBTAYO va somministrato attraverso infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa dotata di filtro in linea o di un filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a bassa affinità proteica (con pori di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 micron)²
- Evitare la somministrazione concomitante di altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione²

LIBTAYO® è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.²

Bibliografia



1. Ahmed SR, et al. Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Oct;12(10):947-951.
2. LIBTAYO®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
3. Migden MR, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341-351.
4. Fondazione AIOM. Linee guida TUMORI CUTANEI NON MELANOMA. Carcinoma squamocellulare cutaneo. Edizione 2021. <https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG-AIOM-313>.
5. Haisma MS, et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):722-730.
6. Burton KA, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(5):491-508.
7. Ribero S, et al. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol.* 2017;29(2):129-135.
8. Rhee JS, et al. Validation of a quality-of-life instrument for patients with nonmelanoma skin cancer. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(5):314-318.
9. Kauvar ANB, et al. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, part II: squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* 2015;41(11):1214-1240.
10. Harwood CA, et al. The promise of genomics and the development of targeted therapies for cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):1-16.
11. Stratigos AJ, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: part 2: treatment. *Eur J Cancer.* 2020;128:83-102.
12. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2022 — 2 Maggio 2022.
13. Burova E, et al. Characterization of the anti-PD-1 antibody REGN2810 and its antitumor activity in human PD-1 knock-in mice. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(5):861-870.
14. Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(14):5153-5138.
15. Marei HE, et al. Cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs): potential, mechanisms of resistance, and strategies for reinvigorating T cell responsiveness when resistance is acquired. *Cancer Cell Int.* 2023;23:64.
16. Alam M, et al. Work Group, Invited Reviewers. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):560-578.
17. Rischin D, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *Immunother Cancer.* 2020;8:e000775.
18. Rischin D, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *Immunother Cancer.* 2021;9:e002757.

LIBTAYO® 350 mg concentrato per soluzione per infusione

Confezione: 350 mg - 1 flaconcino

AIC n. 048070015/E

Indicazioni terapeutiche rimborsate da SSN: CSCC, BCC, Carcinoma della cervice uterina (per il trattamento di prima linea di pazienti adulte con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$) e NSCLC (monoterapia e in combinazione con chemioterapia a base di platino per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ e $< 50\%$ delle cellule tumorali)

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 6.975,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 11.511,54

Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il SSN, come da condizioni negoziali

Reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con LIBTAYO® in monoterapia e LIBTAYO® in associazione a chemioterapia²



Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Cemiplimab in monoterapia			Cemiplimab in combinazione con chemioterapia		
	Qualsiasi grado %	Grado 3-5 (%)		Qualsiasi grado %	Grado 3-5 (%)	
Infezioni ed infestazioni						
Infezione delle vie respiratorie superiori ^a	Molto comune	10,9	0,4			
Infezione delle vie urinarie ^b	Comune	8,4	2,3			
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Anemia	Molto comune	15,0	5,2	Molto comune	43,6	9,9
Neutropenia				Molto comune	15,4	5,8
Trombocitopenia				Molto comune	13,1	2,6
Linfoistocitosi emofagocitica ^d	Non nota	--	--			
Disturbi del sistema immunitario						
Reazione correlata a infusione	Comune	3,3	<0,1	Non comune	0,3	0
Trombocitopenia ^c	Non comune	0,9	0			
Sindrome di Sjogren	Non comune	0,2	0			
Rigetto del trapianto di organo solido ^d	Non nota	--	--			
Patologie endocrine						
Ipotiroidismo ^e	Comune	6,8	<0,1	Comune	7,7	0,3
Iperitiroidismo	Comune	3,0	<0,1	Comune	5,1	0
Tiroidite ^f	Non comune	0,6	0	Non comune	0,6	0
Ipofisite ^g	Non comune	0,5	0,2			
Insufficienza surrenalica	Non comune	0,5	0,5			
Diabete mellito di tipo 1 ^h	Raro	<0,1	<0,1	Non comune	0,3	0
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea	Comune	8,0	0,3			
Neuropatia periferica ⁱ	Comune	1,3	<0,1	Molto comune	21,2	0
Meningite ^j	Raro	<0,1	<0,1			
Encefalite	Raro	<0,1	<0,1			
Miastenia grave	Raro	<0,1	0			
Encefalomielite paraneoplastica	Raro	<0,1	<0,1			
Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica	Raro	<0,1	0			
Patologie dell'occhio						
Cheratite	Raro	<0,1	0			
Uveite	Raro	<0,1	<0,1			
Patologie cardiache						
Miocardite ^k	Non comune	0,5	0,3			
Pericardite ^l	Non comune	0,3	0,2			
Patologie vascolari						
Ipertensione ^m	Comune	5,7	2,6			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Appetito ridotto	Molto comune	13,0	0,6	Molto comune	17,0	1,0
Iperglicemia				Molto comune	17,6	1,9
Ipoalbuminemia				Molto comune	10,3	0,6

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Tosse ⁿ	Molto comune	10,8	0,2			
Dispnea ^o	Comune	9,7	1,2	Molto comune	12,8	2,2
Polmonite ^p	Comune	3,3	1,1	Comune	4,2	0,6
Patologie gastrointestinali						
Nausea	Molto comune	14,7	0,2	Molto comune	25,0	0
Diarrea	Molto comune	16,3	0,7	Molto comune	10,6	1,3
Stipsi	Molto comune	12,3	0,2	Molto comune	13,8	0,3
Dolore addominale ^q	Molto comune	11,5	0,7			
Vomito	Comune	9,9	0,2	Molto comune	12,2	0
Colite ^f	Comune	2,0	0,8	Comune	1,0	0,3
Stomatite	Comune	1,8	<0,1			
Gastrite ^s	Non comune	0,2	0			
Patologie epatobiliari						
Epatite ^t	Comune	2,7	1,8			
Disturbi psichiatrici						
Insonnia				Molto comune	10,9	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Eruzione cutanea ^u	Molto comune	21,4	1,6	Molto comune	12,5	1,3
Prurito ^v	Molto comune	12,7	0,2	Comune	3,5	0
Cheratosi attinica	Comune	3,7	0			
Alopecia				Molto comune	36,9	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						
Dolore muscoloscheletrico ^w	Molto comune	28,3	1,8	Molto comune	26,9	1,3
Artrite ^x	Non comune	0,9	0,2	Comune	1,0	0
Miosite ^y	Non comune	0,3	<0,1			
Debolezza muscolare	Non comune	0,2	0			
Polimialgia reumatica	Non comune	0,2	0			
Patologie renali e urinarie						
Nefrite ^z	Comune	1,2	0,2	Comune	2,6	0
Cistite non infettiva	Non nota	--	--			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Stanchezza ^{aa}	Molto comune	29,9	2,6	Molto comune	23,4	3,8
Piressia ^{bb}	Comune	8,7	0,2			
Edema ^{cc}	Comune	7,9	0,4			
Esami diagnostici						
Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	4,6	0,5	Molto comune	16,3	2,2
Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	4,4	0,7	Molto comune	14,7	0,3
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	1,9	0,2	Comune	4,5	0
Creatinina ematica aumentata	Comune	1,6	0	Comune	8,7	0
Ormone tireostimolante ematico aumentato	Non comune	0,8	0	Comune	4,2	0
Transaminasi aumentate	Non comune	0,4	<0,1			
Bilirubina ematica aumentata	Non comune	0,4	<0,1	Comune	1,6	0,3
Ormone tireostimolante ematico diminuito	Raro	<0,1	0	Comune	1,6	0
Peso diminuito				Molto comune	11,2	1,3
Gamma-glutamilttransferasi aumentata				Non comune	0,6	0,3

È stata utilizzata la Versione 4.03 dei criteri NCI CTCAE per definire il grado di tossicità.

a. Infezione delle vie respiratorie superiori include infezione delle vie respiratorie superiori, rinofaringite, sinusite, infezione delle vie respiratorie, rinite, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie, faringite, laringite, rinite virale, sinusite acuta, tonsillite e tracheite.

- b. *Infezione delle vie urinarie include infezione delle vie urinarie, cistite, pielonefrite, infezione renale, pielonefrite acuta, urosepsi, cistite batterica, infezione delle vie urinarie da Escherichia, pielocistite, infezione batterica delle vie urinarie e infezione delle vie urinarie da Pseudomonas.*
- c. *Trombocitopenia include trombocitopenia e trombocitopenia immunitaria.*
- d. *Evento post-marketing.*
- e. *Ipotiroidismo include ipotiroidismo e ipotiroidismo immuno-mediato.*
- f. *Tiroidite include tiroidite, tiroidite autoimmune e tiroidite immuno-mediata.*
- g. *Ipofisite include ipofisite e ipofisite linfocitica.*
- h. *Diabete mellito di tipo 1 include chetoacidosi diabetica e diabete mellito di tipo 1.*
- i. *Neuropatia periferica include neuropatia sensoriale periferica, neuropatia periferica, parestesia, polineuropatia, neurite e neuropatia motoria periferica.*
- j. *Meningite include meningite asettica.*
- k. *Miocardite include miocardite, miocardite autoimmune e miocardite immuno-mediata.*
- l. *Pericardite include pericardite autoimmune e pericardite.*
- m. *Ipertensione include ipertensione e crisi ipertensiva.*
- n. *Tosse include tosse, tosse produttiva e sindrome della tosse delle vie aeree superiori.*
- o. *Dispnea include dispnea e dispnea da sforzo.*
- p. *Polmonite include polmonite, malattia polmonare immuno-mediata, malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare.*
- q. *Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, distensione addominale, dolore addominale inferiore, fastidio addominale e dolore gastrointestinale.*
- r. *Colite include colite, colite autoimmune, enterocolite e enterocolite immuno-mediata.*
- s. *Gastrite include gastrite e gastrite immuno-mediata.*
- t. *Epatite include epatite autoimmune, epatite immuno-mediata, epatite, epatotossicità, iperbilirubinemia, danno epatocellulare, insufficienza epatica e funzione epatica anomala.*
- u. *Eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, dermatite, eritema, eruzione cutanea pruriginosa, orticaria, eruzione cutanea eritematosa, dermatite bollosa, dermatite acneiforme, eruzione cutanea maculare, psoriasi, eruzione cutanea papulare, eczema disidrosico, pemfigoide, dermatite autoimmune, dermatite allergica, dermatite atopica, eruzione da farmaci, eritema nodoso, reazione cutanea, tossicità cutanea, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizzata, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, eruzione cutanea esfoliativa, dermatite immuno-mediata, lichen planus e parapsoriasi.*
- v. *Prurito include prurito e prurito allergico.*
- w. *Dolore muscoloscheletrico include artralgia, dolore dorsale, dolore ad un arto, mialgia, dolore al collo, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore osseo, dolore muscoloscheletrico, dolore spinale, rigidità muscoloscheletrica e fastidio muscoloscheletrico.*
- x. *Artrite include artrite, poliartrite, artrite autoimmune e artrite immuno-mediata.*
- y. *Miosite include miosite e dermatomiosite.*
- z. *Nefrite include danno renale acuto, compromissione renale, nefrite immuno-mediata, nefrite, insufficienza renale, nefrite tubulointerstiziale e nefropatia tossica.*
- aa. *Stanchezza include stanchezza, astenia e malessere.*
- bb. *Piressia include piressia, ipertermia e iperpiressia.*
- cc. *Edema include edema periferico, edema facciale, tumefazione periferico, tumefazione facciale, edema localizzato, edema generalizzato e tumefazione.*

Riepilogo delle reazioni avverse immuno-mediate osservate con LIBTAYO®²

Incidenza, tempo mediano all'esordio, durata mediana e percentuale di risoluzione degli irAR di tutti i gradi negli studi clinici con LIBTAYO®²

Reazione avversa immuno-mediata	Incidenza (n=1281), %	Tempo mediano all'esordio (range)	Durata mediana (range)	Risoluzione al momento del cut-off, %
Polmonite	2,6	2,7 mesi (7 giorni-22,2 mesi)	1,1 mesi (5 giorni-16,9 mesi)	60,6
Colite o diarrea	2,0	3,8 mesi (1 giorno-16,6 mesi)	2,1 mesi (4 giorni-26,8 mesi)	56,0
Epatite	2,4	2,8 mesi (7 giorni-22,5 mesi)	2,3 mesi (5 giorni-8,7 mesi)	38,7
Ipotiroidismo	6,8	4,0 mesi (15 giorni-18,9 mesi)	9,2 mesi (1 giorno-37,1 mesi)	5,7
Iperitiroidismo	3,0	1,9 mesi (20 giorni-23,8 mesi)	1,9 mesi (9 giorni-32,7 mesi)	56,4
Tiroidite	0,6	Non riportato	Non riportato	12,5
Tutti gli irAR immunocorrelati	9,5	3,5 mesi (1,3 giorni-18,3 mesi)	3,3 mesi (0,3 giorni-6,1 mesi)	16,7

Altre reazioni avverse immuno-correlate (irAR):

Patologie del sistema nervoso: meningite asettica, encefalomielite paraneoplastica (Grado 5), poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, encefalite, miastenia gravis, neuropatia periferica^a

Patologie cardiache: miocardite^b (Grado 5), pericardite^c

Disturbi del sistema immunitario: trombocitopenia immune

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia (1,2%), artrite^d, debolezza muscolare, mialgia, miosite^e (Grado 4), polimialgia reumatica, sindrome di Sjögren

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito

Patologie dell'occhio: cheratite, uveite^f (Grado 4)

Patologie gastrointestinali: stomatite, gastrite immuno-mediata

^a Sono comprese neurite, neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica e polineuropatia

^b Sono comprese miocardite autoimmune, miocardite immuno-mediata e miocardite

^c Sono comprese pericardite autoimmune e pericardite

^d Sono comprese artrite, artrite immuno-mediata e poliartrite

^e Sono comprese miosite e dermatomiosite

^f Segnalata in studi clinici al di fuori del set di dati raggruppati

- Le reazioni avverse immuno-mediate più comuni sono state ipotiroidismo (6,8%), ipertiroidismo (3,0%), polmonite immuno-mediata (2,6%), epatite immuno-mediata (2,4%), colite immuno-mediata (2,0%) e reazioni cutanee immuno-mediate (1,9%).²