

# DATOS RECIENTES DE CEMIPLIMAB

*Últimos resultados con cemiplimab presentados en ELCC 2023*

Copenhague, Dinamarca

29 marzo - 1 abril 2023

**elcc**  European Lung  
Cancer Congress 2023



**sanofi** **REGENERON**

Sanofi y Regeneron colaboran en el desarrollo y la comercialización internacional de LIBTAYO® (cemiplimab).  
© 2021 sanofi-aventis [Spain] LLC and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

# Cemiplimab en monoterapia aumenta la supervivencia de forma duradera en pacientes con CPNM PD-L1+ y metástasis cerebrales<sup>1</sup>

*Un análisis exploratorio del ensayo clínico fase III EMPOWER-Lung 1 confirma que el aumento de la supervivencia observado en pacientes con CPNM PD-L1+ y metástasis cerebrales clínicamente estables tratados en primera línea con cemiplimab persiste a largo plazo<sup>1</sup>*

Los pacientes con un diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y metástasis cerebrales son una población especialmente difícil de tratar y, por lo general, con un pronóstico desfavorable.<sup>2</sup> Además, históricamente, este subgrupo de pacientes ha estado subrepresentado en los ensayos clínicos.<sup>3-6</sup>

En el ensayo clínico de fase III EMPOWER-Lung 1 (NCT03088540), se demostró que el tratamiento de primera línea con cemiplimab en monoterapia era capaz de aumentar significativamente la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), en comparación con la quimioterapia, en pacientes con CPNM avanzado y una expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1)  $\geq 50\%$ ; proporcionando una nueva opción terapéutica para esta población.<sup>7</sup> Un análisis inicial de subgrupos mostró después que los beneficios observados de cemiplimab sobre la supervivencia podían extenderse a los pacientes con metástasis cerebrales clínicamente estables.<sup>8</sup>

Según los nuevos datos de un análisis *post-hoc* de EMPOWER-Lung 1 llevado a cabo por Kilickap S., *et al.* (investigadores de la Universidad Istinye de Estambul, Turquía), el tratamiento de primera línea con cemiplimab en monoterapia (n=34)

prolongó la mediana de la SG [no estimable vs. 20,7 meses; *hazard ratio* (HR): 0,42; intervalo de confianza al 95% (IC): 0,20-0,87; p=0,0168; **Figura 1A**] y la mediana de la SLP (12,5 meses vs. 5,3 meses; HR: 0,34; IC 95%: 0,18-0,63; p=0,0004; **Figura 1B**), en comparación con la quimioterapia (n=35), en los pacientes con metástasis cerebrales clínicamente estables [12,2% (69/565) de los pacientes en el momento de la aleatorización], a los **3 años de seguimiento** [mediana de seguimiento: 33,3 meses (rango: 24,0-50,3)].<sup>1</sup>

El tratamiento con cemiplimab, también logró una tasa de respuesta objetiva (TRO) mayor [55,9% vs. 11,4%; *odds ratio* (OR): 9,27; IC 95% 2,62-32,74; p=0,0002; **Figura 2**], una mediana de la duración de la respuesta (DoR) más larga (31,7 meses vs. 12,5 meses) y una tasa de progresión intracraneal de la enfermedad menor (14,7% vs. 20,0% ; **Figura 3**) que la quimioterapia. Además, hubo menos efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado  $\geq 3$  con cemiplimab que con quimioterapia (35,3% vs. 60,0%).<sup>1</sup>

Aunque el número de pacientes con metástasis cerebrales clínicamente estables incluidos en el análisis del estudio fue pequeño, este análisis es uno de los más grandes realizados a tan largo plazo para este subgrupo de pacientes en un ensayo

clínico fase III con cemiplimab.<sup>1</sup> Además, los datos de eficacia están en línea con los observados en un análisis agrupado de pembrolizumab en una población similar.<sup>9</sup> Cabe destacar que los resultados obtenidos con cemiplimab provienen de un único estudio con seguimiento a 3 años (HR: 0,42; IC 95%: 0,20-0,87),<sup>1</sup> mientras que los obtenidos con pembrolizumab provienen de un *pooled* análisis (HR: 0,67; IC 95%: 0,44-1,02)<sup>9</sup> o de un análisis actualizado a 2 años (HR: 0,73; IC 95%: 0,20-2,62).<sup>10</sup> Por tanto, todo ello refuerza no solo el uso de cemiplimab en este subgrupo de pacientes sino el hecho de que las metástasis cerebrales clínicamente estables no deberían ser una razón para excluir a los pacientes de participar en ensayos clínicos de inmunoterapia.

**En conclusión, estos resultados confirman de manera conjunta que cemiplimab es una importante opción para el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM sin mutaciones accionables. Además, demuestran que cemiplimab en monoterapia tiene, a nivel global, un beneficio clínico duradero y un perfil de seguridad aceptable en pacientes con CPNM PD-L1+ superior o igual al 50% y metástasis cerebrales clínicamente estables.<sup>1</sup>**

## DATOS RECIENTES DE CEMLIPIBAB

“Este análisis exploratorio de EMPOWER-Lung 1 es uno de los que más información aporta a largo plazo, llevado a cabo en pacientes con metástasis cerebrales clínicamente estables tratados con monoterapia anti-PD-1 en un ensayo clínico de fase III<sup>1</sup>”

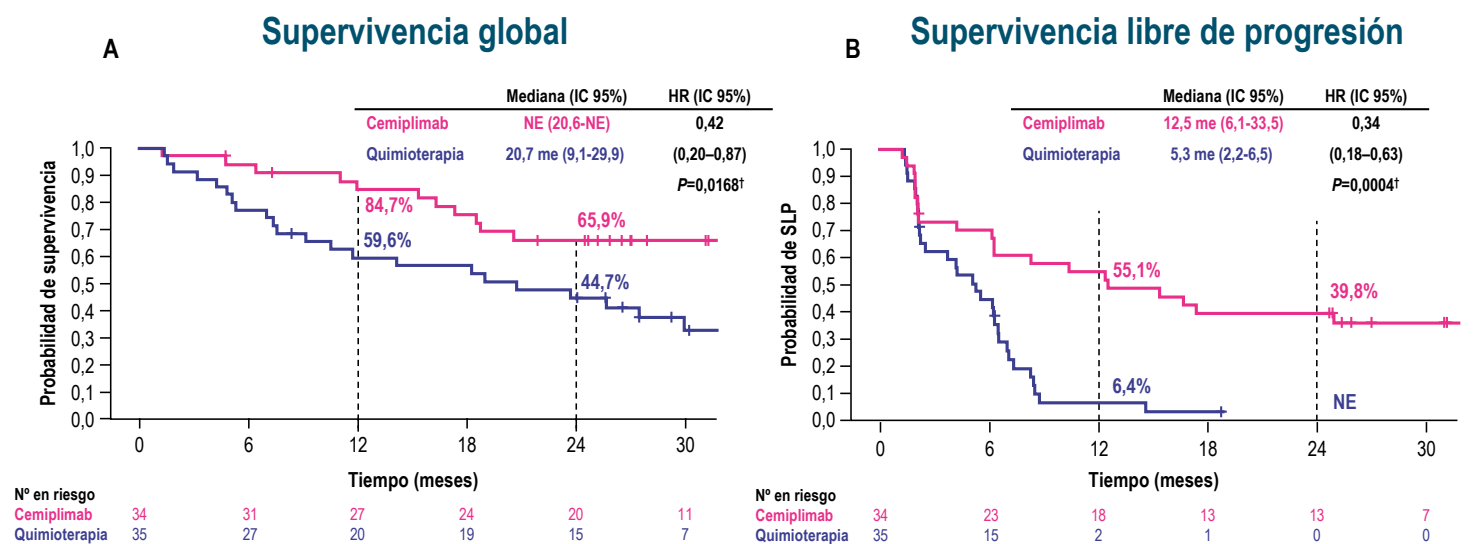


Figura 1. Supervivencia global (A) y supervivencia libre de progresión (B) con cemiplimab en pacientes con CPNM PD-L1+ ( $\geq 50\%$ ) y metástasis cerebrales clínicamente estables. Fecha límite de los datos: 4 marzo 2022. Duración media de seguimiento (rango): 33,3 meses (24,0-50,3). <sup>†</sup>P-valor nominal usando la prueba de rango logarítmico estratificado. NE: no estimable.

## Tasa de respuesta objetiva

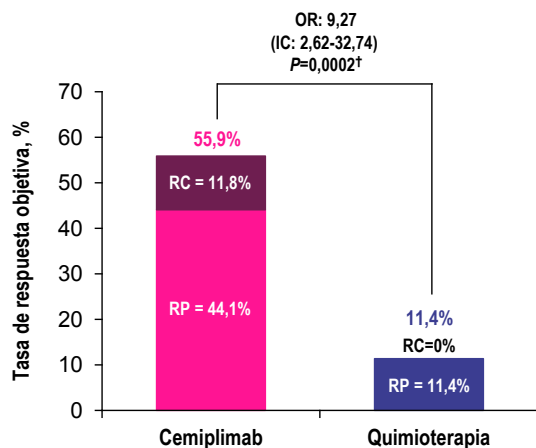


Figura 2. Tasa de respuesta objetiva con cemiplimab en pacientes con CPNM PD-L1+ ( $\geq 50\%$ ) y metástasis cerebrales clínicamente estables. Fecha límite de los datos: 4 marzo 2022. <sup>†</sup>P-valor de dos colas y ORs usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

## Duración de la respuesta

	Pacientes	Eventos (%)	Mediana (IC 95%) <sup>‡</sup>
Cemiplimab	19	8 (42,1)	31,7 mo (14,7-NE)
Quimioterapia	4	2 (50,0)	12,5 mo (4,4-NE)

## Progresión intracraneal

n (%)	Cemiplimab (n=34)	Quimioterapia (n=35)
Cerebro como lugar de la progresión <sup>§</sup>	5 (14,7)	7 (20,0)
Progresión debida a una nueva lesión	3 (8,8)	5 (14,3)
Progresión de una lesión ya existente	5 (14,7)	3 (8,6)

Figura 3. Duración de la respuesta y tasa de progresión intracraneal con cemiplimab en pacientes con CPNM PD-L1+ ( $\geq 50\%$ ) y metástasis cerebrales clínicamente estables. Fecha límite de los datos: 4 marzo 2022. <sup>‡</sup>Basado en pacientes con RC o RP. <sup>§</sup>Puede haber pacientes que se solapen en estas subcategorías.

**Referencias:** 1. Kilickap S, et al. EMPOWER-Lung 1: cemiplimab monotherapy as first-line treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)  $\geq 50\%$ : 3-year update. Mini Oral 2 #10M0. Presentado de forma oral el 31 Mar 2023 en el ELCC, celebrado en Copenhague, Dinamarca. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/european-lung-cancer-congress/empower-lung-1-cemiplimab-cemi-mono-therapy-as-first-line-11-treatment-of-patients-pts-with-brain-metastases-from-advanced-non-small-cell-lung-cancer>. 2. Badiyan SN, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. J Oncol Pract. 2016;12(8):703-12. 3. Crinò L, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2019;129:5-40. 4. Goldberg SB, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):976-983. 5. Goldberg SB, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(5):655-663. 6. Gan CL, et al. Outcomes of patients with solid tumour malignancies treated with first-line immune-oncology agents who do not meet eligibility criteria for clinical trials. Eur J Cancer. 2021;151:115-125. 7. Sezer A, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021;397(10274):592-604. 8. Ozguroglu M, et al. Cemiplimab monotherapy as first-line (1L) treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)  $\geq 50\%$ : EMPOWER-Lung 1 subgroup analysis. J Clin Oncol. 2021;39(Suppl 15):9085-9085. 9. Mansfield AS, et al. Outcomes with pembrolizumab monotherapy in patients with programmed death-ligand 1-positive NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. JTO Clin Res Rep. 2021;2(8):100205. 10. Reck M, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. Clinical Trial J Clin Oncol. 2019;37(7):537-546.

# Cemiplimab con o sin quimioterapia proporciona un beneficio clínico a largo plazo en pacientes con CPNM localmente avanzado<sup>1</sup>

*Un análisis post-hoc de los ensayos clínicos fase III EMPOWER-Lung 1 y EMPOWER-Lung 3 demuestra que el tratamiento de primera línea con cemiplimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia aporta un beneficio clínico a largo plazo en pacientes con CPNM localmente avanzado e irresecable, no candidatos para quimiorradiación<sup>1</sup>*

Los pacientes con CPNM localmente avanzado e irresecable, que no son candidatos para quimiorradiación concurrente, han sido típicamente excluidos de los ensayos clínicos con inmunoterapias.<sup>1</sup>

Los ensayos clínicos de fase III EMPOWER-Lung 1 (NCT03088540) y EMPOWER-Lung 3 (NCT03409614), en los que se evaluó el tratamiento de primera línea con cemiplimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino, respectivamente, en pacientes con CPNM avanzado, usaron criterios de inclusión amplios e incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado e irresecable, que no eran candidatos para la quimiorradiación concurrente. En EMPOWER-Lung 1, el tratamiento de primera línea con cemiplimab en monoterapia aumentó significativamente la SG y la SLP, en comparación con quimioterapia, en pacientes con una expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ ; mientras que en EMPOWER-Lung 3 (Parte 2), el tratamiento de primera línea con cemiplimab en combinación con

quimioterapia aumentó significativamente la SG y la SLP, en comparación con placebo y quimioterapia, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1.<sup>2,3</sup>

Kalinka E., et al. (Mother's Memorial Hospital, Łódź, Polonia), han presentado nuevos datos de un análisis exploratorio de subgrupos en el que se compararon los resultados de eficacia a largo plazo de pacientes con CPNM localmente avanzado de los estudios EMPOWER-Lung 1 y EMPOWER-Lung 3 (Parte 2) [15,4% (87/565) y 14,8% (69/466) de la población total de pacientes, respectivamente].<sup>1</sup>

A los **3 años de seguimiento** [mediana de seguimiento: 35,7 meses (rango: 24,3-53,7)] en la cohorte del EMPOWER-Lung 1, los investigadores observaron una mediana de la SG de 26,1 meses (IC 95%: 17,1-36,6) para los pacientes tratados con cemiplimab, en comparación con una mediana de la SG de 13,9 meses (IC 95%: 9,6-27,0) para los tratados con quimioterapia (HR: 0,67; IC 95%: 0,38-1,17; p=0,1532; **Figura 1A**). En comparación, en la cohorte del EMPOWER-Lung 3

[mediana de seguimiento: 29,0 meses (rango: 21,0-35,9 meses)], se observó una mediana de la SG de 24,1 meses (IC 95%: 16,5-no estimable) en el brazo de cemiplimab y quimioterapia, comparado con 13,8 meses (IC 95%: 10,3-24,8) en el brazo de quimioterapia sola (HR: 0,50; IC 95%: 0,27-0,95; p=0,0293; **Figura 1B**). Los resultados de SLP también favorecieron a los pacientes tratados con cemiplimab. En el estudio EMPOWER-Lung 1, los pacientes tratados con inmunoterapia tuvieron una mediana de la SLP de 8,1 meses (IC 95%: 4,2-14,5) comparado con 6,2 meses (IC 95%: 4,6-6,4) para los pacientes tratados con quimioterapia (HR: 0,56; IC 95%: 0,34-0,95; p=0,0286; **Figura 2A**). Mientras que, en el estudio EMPOWER-Lung 3, se observó una mediana de SLP de 12,5 meses (IC 95%: 8,2-19,5) para los pacientes tratados con el tratamiento combinado, comparado con una mediana de SLP de 6,2 meses (IC 95%: 4,3-6,4) para los tratados con quimioterapia sola (HR: 0,34; IC 95%: 0,19-0,61; p=0,0002; **Figura 2B**).<sup>1</sup>

## DATOS RECIENTES DE CEMLIPLIMAB

Por su parte, la TRO en el *EMPOWER-Lung 1* fue 48,9% para los pacientes tratados con cemiplimab vs. 31% para los tratados con quimioterapia (OR: 2,08; IC 95%: 0,88-4,95;  $p=0,0919$ ; **Figura 3A**). El tratamiento con cemiplimab y quimioterapia en el *EMPOWER-Lung 3* mostró una TRO de 57,8% vs. 29,2% en el brazo de quimioterapia sola (OR: 3,32; IC 95%: 1,15-9,60;  $p=0,0245$ ; **Figura 3B**). La DoR solo se pudo estimar: en el *EMPOWER-Lung 1*, la mediana de la DoR fue mayor en el grupo de cemiplimab que en el de quimioterapia (18,8 meses vs. 6,2 meses). De la misma forma, en

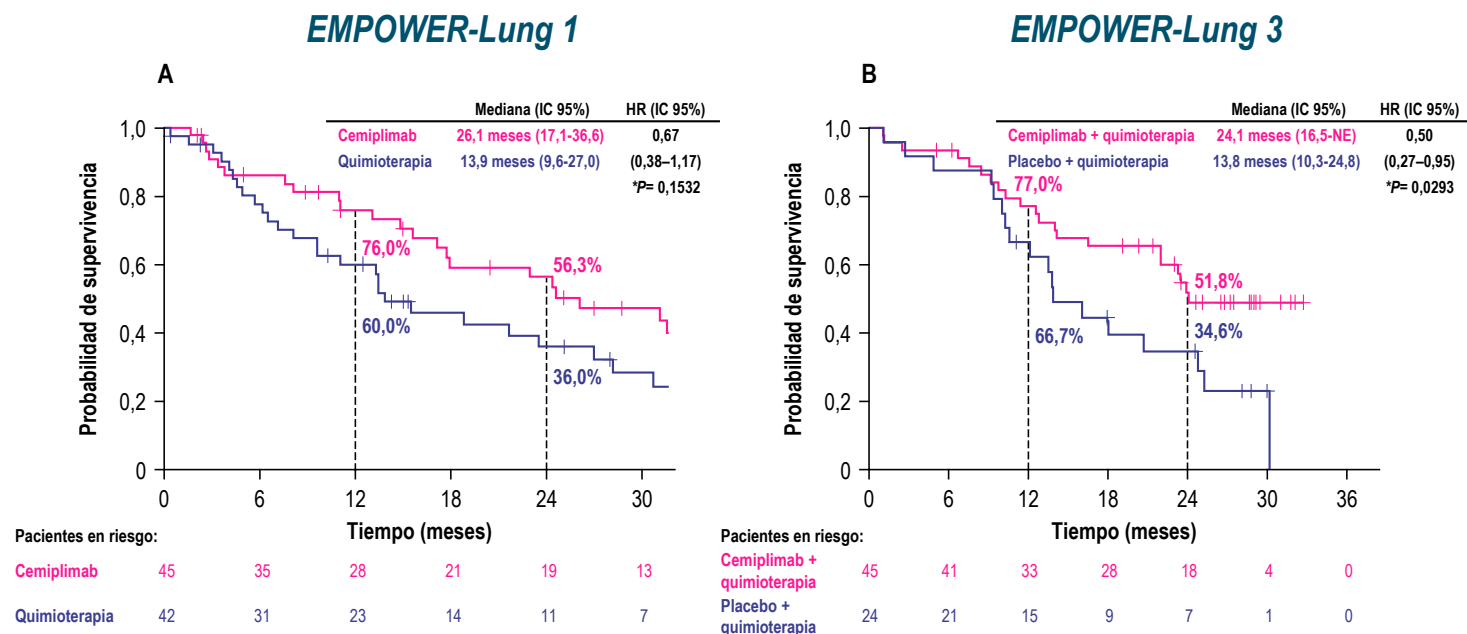
el *EMPOWER-Lung 3*, se observó una mediana de la DoR mayor en el grupo de pacientes tratados con el tratamiento combinado que con quimioterapia sola (27,8 meses vs. 4,2 meses).<sup>1</sup>

Los investigadores no observaron nuevos efectos adversos en el análisis *post-hoc*, que fueron consistentes con los ya descritos para la población general en los respectivos ensayos clínicos (efectos adversos de grado  $\geq 3$ : 37,8% de los pacientes tratados con cemiplimab vs. 53,7% de los tratados con quimioterapia en el *EMPOWER-Lung 1*; 46,7% de los pacientes tratados con

cemiplimab y quimioterapia vs. 25,0% de los tratados con quimioterapia sola en el *EMPOWER-Lung 3*).<sup>1</sup>

**En conclusión, todos estos resultados demuestran que el tratamiento de primera línea con cemiplimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino aporta un beneficio clínico a largo plazo, con un perfil de seguridad favorable, en pacientes con CPNM localmente avanzado e irresecable, no candidatos para quimiorradiación.<sup>1</sup>**

“Los datos confirman que cemiplimab aborda una necesidad no cubierta de los pacientes con CPNM localmente avanzado e irresecable, no candidatos para quimiorradiación<sup>1</sup>”

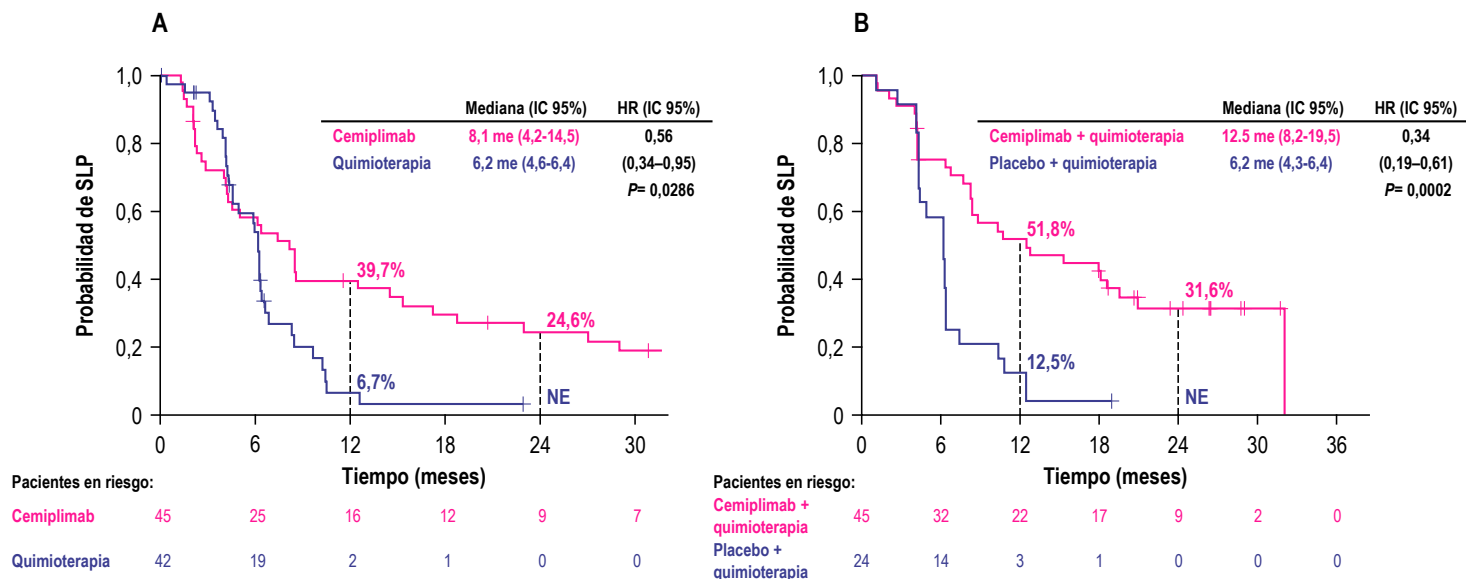


**Figura 1.** Supervivencia global en el ensayo clínico *EMPOWER-Lung 1* (A) y *EMPOWER-Lung 3* (B) con cemiplimab en pacientes con CPNM localmente avanzado e irresecable, no candidatos para quimiorradiación. Fecha límite de los datos para *EMPOWER-Lung 1*: 4 marzo 2022. Duración media de seguimiento (rango): 35,7 meses (24,3-53,7)<sup>1</sup>. Fecha límite de los datos para *EMPOWER-Lung 3*: 14 junio 2022. Duración media de seguimiento (rango): 29,0 meses (21,0-35,9)<sup>1</sup>. \* $P$ -valor nominal. <sup>1</sup>Desde la aleatorización hasta la fecha límite de los datos.



**EMPOWER-Lung 1**

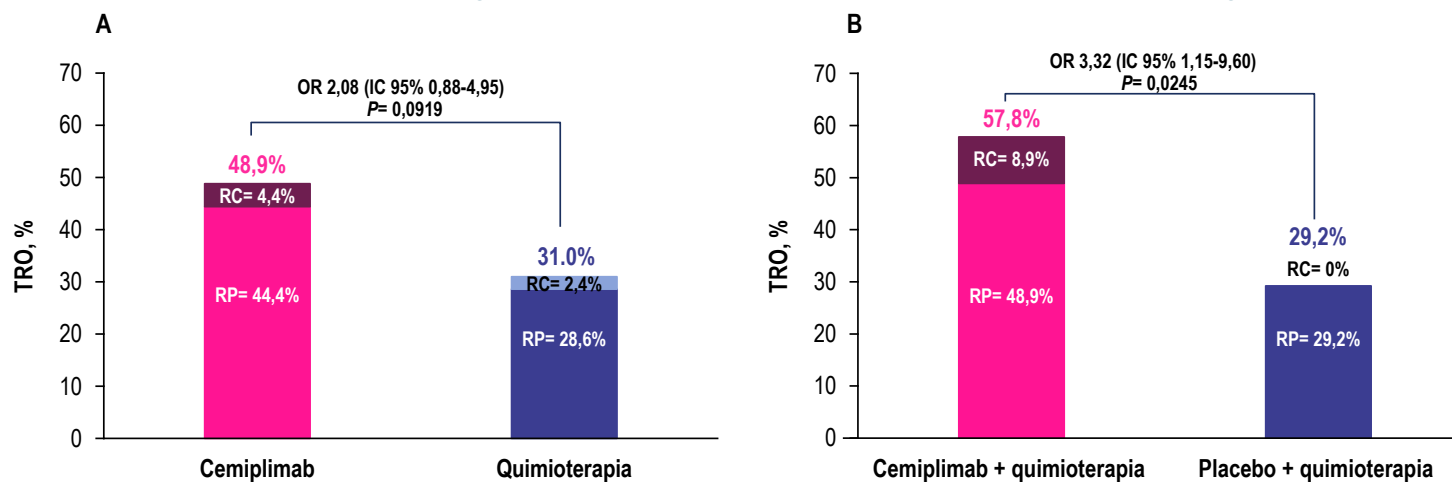
**EMPOWER-Lung 3**



**Figura 2.** Supervivencia libre de progresión en el ensayo clínico EMPOWER-Lung 1 (A) y EMPOWER-Lung 3 (B) con cemiplimab en pacientes con CPNM localmente avanzado e irrecable, no candidatos para quimiorradiación. Fecha límite de los datos para EMPOWER-Lung 1: 4 marzo 2022. Duración media de seguimiento (rango): 35,7 meses (24,3-53,7)<sup>1</sup>. Fecha límite de los datos para EMPOWER-Lung 3: 14 junio 2022. Duración media de seguimiento (rango): 29,0 meses (21,0-35,9)<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Desde la aleatorización hasta la fecha límite de los datos.

**EMPOWER-Lung 1**

**EMPOWER-Lung 3**



**Figura 3.** Tasa de respuesta objetiva en el ensayo clínico EMPOWER-Lung 1 (A) y EMPOWER-Lung 3 (B) con cemiplimab en pacientes con CPNM localmente avanzado e irrecable, no candidatos para quimiorradiación. Fecha límite de los datos para EMPOWER-Lung 1: 4 marzo 2022. Fecha límite de los datos para EMPOWER-Lung 3: 14 junio 2022.

**Referencias:** 1. Kalinka E, et al. First-line cemiplimab for locally advanced non-small cell lung cancer: updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3. Mini Oral 2 #114M0. Presentado de forma oral el 31 de Marzo de 2023 en el European Lung Cancer Congress, celebrado en Copenhague, Dinamarca. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/european-lung-cancer-congress/first-line-cemiplimab-for-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-updated-subgroup-analyses-from-empower-lung-1-and-empower-lung-3>. 2. Sezer A, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021;397(10274):592-604. 3. Gogishvili M, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nat Med. 2022;28(11):2374-2380.

# Cemiplimab en monoterapia mejora la función física y otros PROs en altos expresores con CPNM avanzado con PD-L1 $\geq 50\%$ y metástasis hepáticas<sup>1</sup>

*Un análisis exploratorio del ensayo clínico fase III EMPOWER-Lung 1, en el subgrupo de pacientes con CPNM avanzado con expresiones de PD-L1  $\geq 50\%$  y metástasis hepáticas basales, muestra que el tratamiento de primera línea con cemiplimab resulta en una mejora global significativa de la función física y de varios síntomas reportados por los pacientes<sup>1</sup>*

Los inhibidores de la proteína de muerte programada 1 (PD-1) y de su ligando (PD-L1), tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia u otra inmunoterapia, se han convertido en un componente clave del tratamiento sistémico en pacientes con CPNM sin mutaciones accionables.<sup>2,3</sup>

En el ensayo clínico *EMPOWER-Lung 1* (NCT03088540), un ensayo de fase III, global, abierto y aleatorizado, los análisis *post-hoc* en el subgrupo de pacientes con CPNM avanzado, expresión de PD-L1  $\geq 50\%$  y metástasis hepáticas basales, demostraron una mejora, tanto de la SG como de la SLP, con cemiplimab en monoterapia en comparación con quimioterapia basada en platino.<sup>1</sup>

Según los datos del último análisis exploratorio de *EMPOWER-Lung 1* realizado por Baramidze A., *et al.* (investigadores de la *Todua Clinic* de Tbilisi, Georgia), en el que se evaluaron, en este caso, los PROs en la subpoblación mencionada anteriormente [16,9% (95/563) de los pacientes en el momento

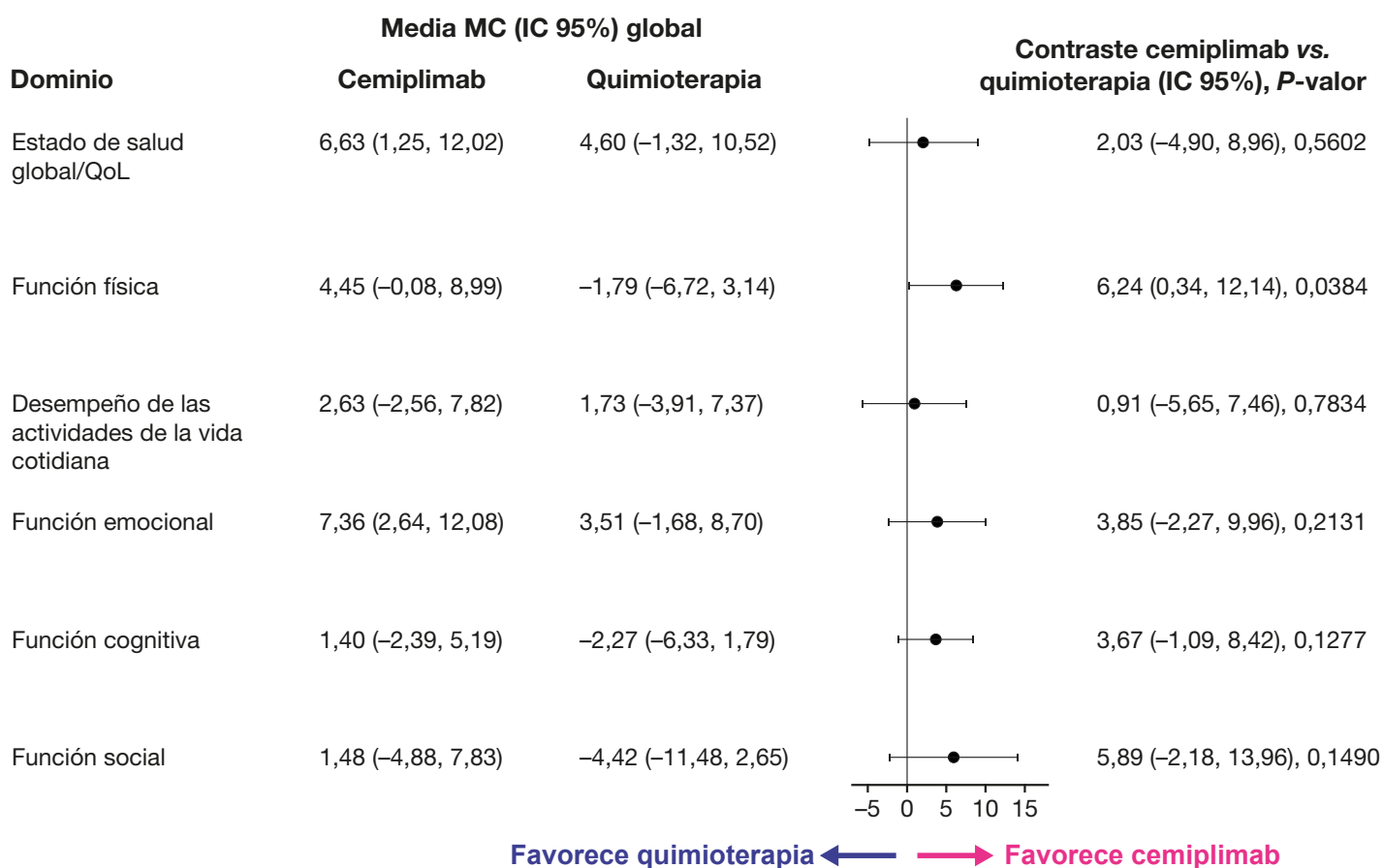
de la aleatorización], se observó una diferencia estadísticamente significativa en la función física de los pacientes tratados con cemiplimab (n=48) en comparación con los tratados con quimioterapia (n=47) (cambio desde el momento basal: 6,24; IC 95%: 0,34-12,14; p=0,0384; **Figura 1A**). También se observó una diferencia estadísticamente significativa que favorecía al tratamiento con cemiplimab en monoterapia vs. quimioterapia en los siguientes síntomas: náuseas/vómitos (cambio desde el momento basal: -3,80; IC 95%: -7,29,-0,31; p=0,0334; **Figura 1B**), alopecia (cambio desde el momento basal: -15,75; IC 95%: -24,61,-6,88; p=0,0007) y dolor en el brazo u hombro (cambio desde el momento basal: -9,05; IC 95%: -16,67,-1,43; p=0,0208; **Figura 1C**). Comparado con la quimioterapia, el tratamiento con cemiplimab mejoró numéricamente las puntuaciones en la escala del estado de salud global/calidad de vida (GHS/QoL), en todas las escalas funcionales y en 15 de 18 escalas de síntomas. Además, ningún análisis mostró resultados estadísticamente significativos a favor de la quimioterapia vs. cemiplimab

en ninguno de los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 o QLQ-LC13 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 o Lung Cancer Module*, respectivamente).<sup>1</sup>

**En conclusión, estos resultados demuestran que, en pacientes con CPNM avanzado PD-L1+ superior o igual al 50% y metástasis hepáticas, el tratamiento de primera línea con cemiplimab resulta en una mejora global significativa de la función física, así como de otros PROs, en comparación con la quimioterapia.<sup>1</sup>**

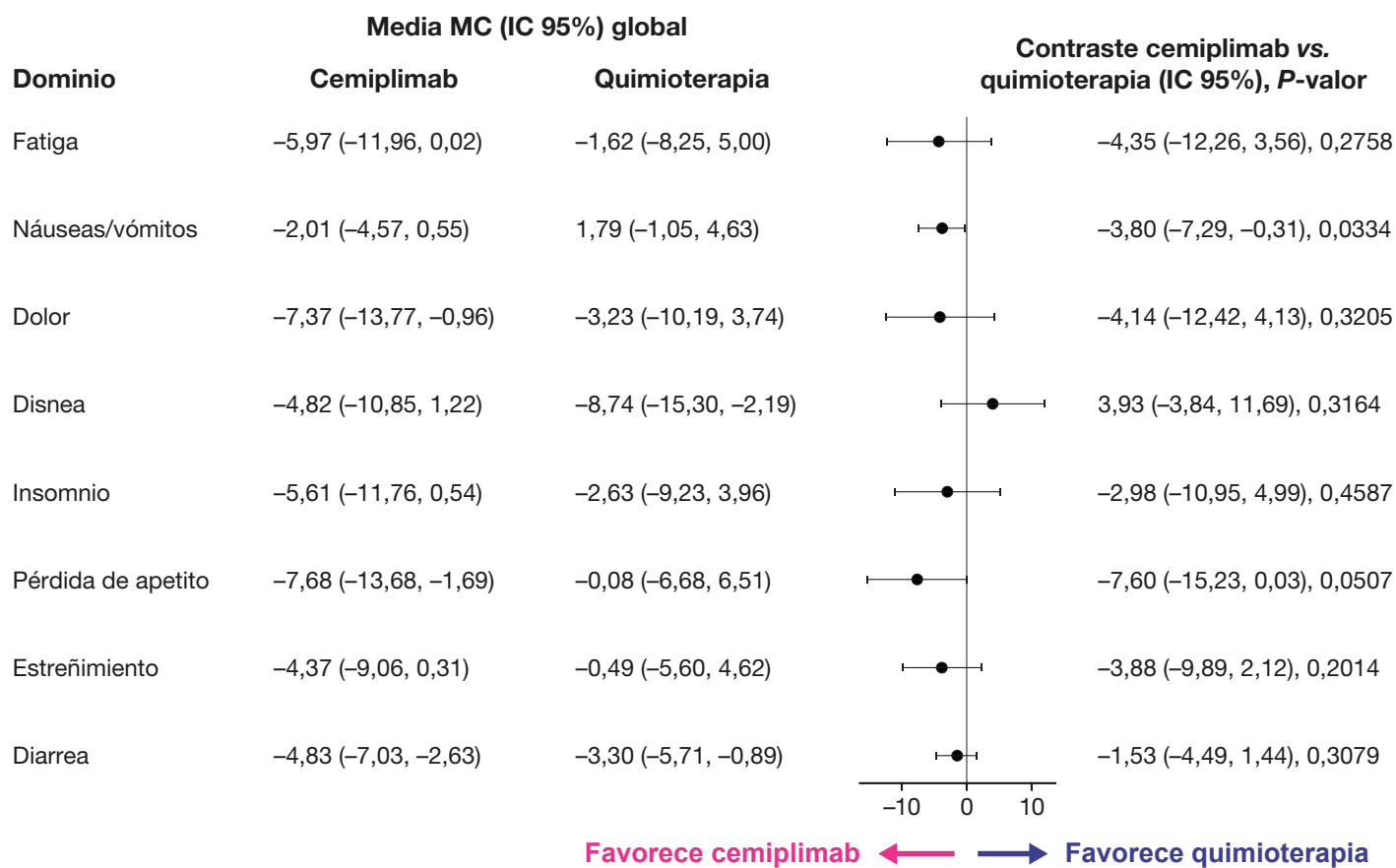
“Los resultados de este estudio respaldan aún más el perfil riesgo-beneficio favorable de cemiplimab en monoterapia en pacientes con CPNM avanzado PD-L1  $\geq$  50% y metástasis hepáticas basales<sup>1</sup>”

## A Escalas funcionales y EORTC QLQ-C30 GHS/QoL<sup>†</sup>

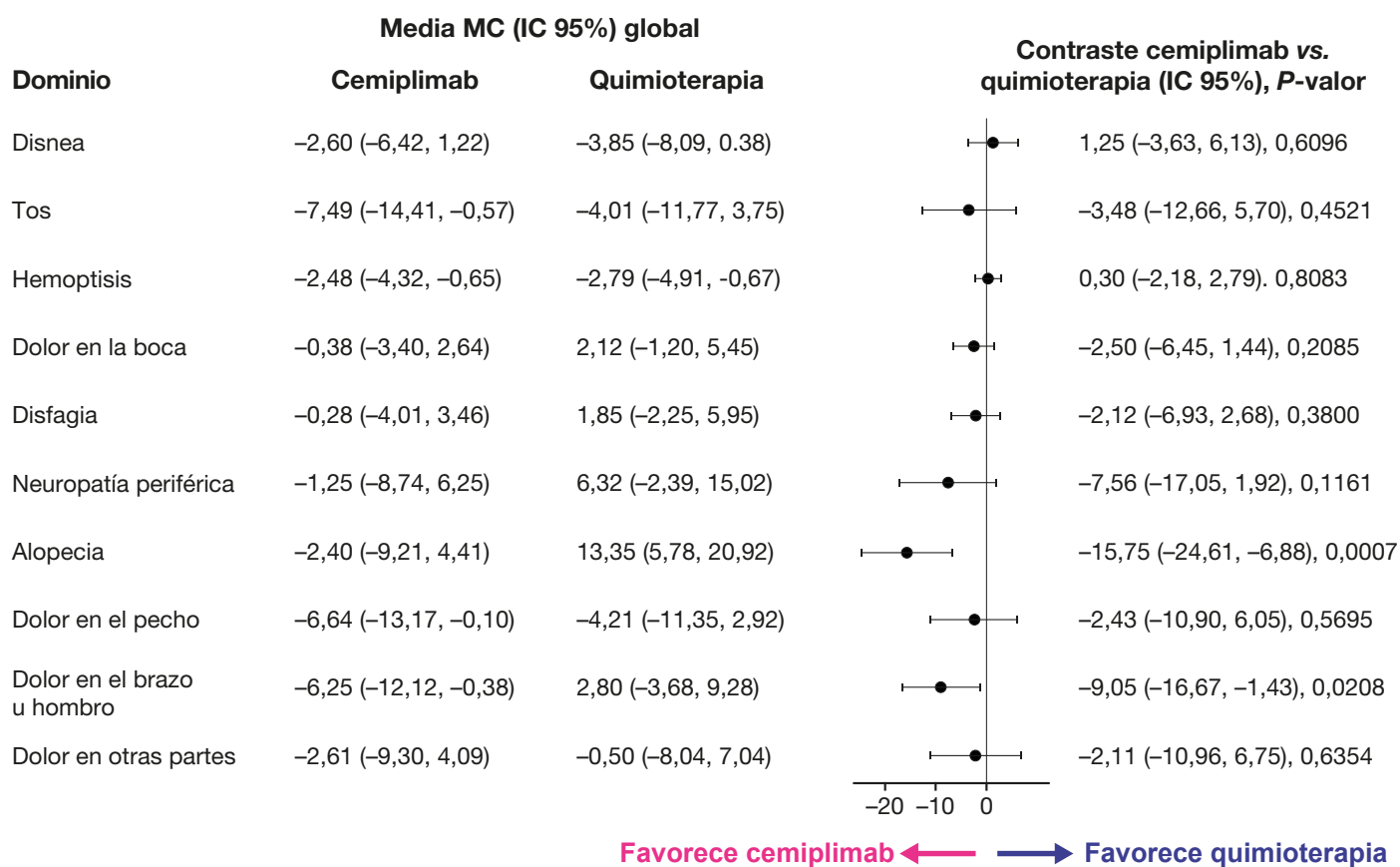




## DATOS RECIENTES DE CEMLIPLIMAB

**B** Escalas de síntomas EORTC QLQ-C30<sup>‡</sup>

### C Escalas de síntomas EORTC QLQ-LC13<sup>‡</sup>



**Figura 1.** Forest-plot tras el análisis MMRM en el que se muestra el cambio desde el momento basal en: las escalas funcionales y EORTC QLQ-C30 GHS/QoL<sup>‡</sup> (A), escalas de síntomas EORTC QLQ-C30<sup>‡</sup> (B) y escalas de síntomas EORTC QLQ-LC13<sup>‡</sup> (C) en la subpoblación de pacientes con CPNM PD-L1+ y metástasis hepáticas basales. Fecha límite de los datos: 1 marzo 2020. En el análisis solo se incluyeron pacientes con una puntuación basal y post-basal  $\geq 1$ . Las estimaciones se basan en un MMRM que trata el tiempo como categórico. <sup>‡</sup>Para las escalas funcionales y EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, un valor negativo (cambio desde el momento basal) indica deterioro de la función. Un contraste positivo favorece a cemiplimab vs. quimioterapia. <sup>‡</sup>Para las escalas de síntomas EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13, un valor positivo (cambio desde el momento basal) indica empeoramiento de los síntomas. Un contraste negativo favorece a cemiplimab vs. quimioterapia. MMRM: modelo mixto para medidas repetidas; MC: mínimos cuadrados.

**Referencias:** 1. Baramidze A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)  $\geq 50\%$  receiving cemiplimab (CEMI) monotherapy vs chemotherapy (CHEMO): EMPOWER-Lung 1 liver metastases subpopulation. Poster Display session #49P. Presentado el 31 de Marzo de 2023 en el European Lung Cancer Congress, celebrado en Copenhague, Dinamarca. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/european-lung-cancer-congress/patient-reported-outcomes-pros-in-patients-with-advanced-non-small-cell-lung-cancer-ansclc-with-programmed-cell-death-ligand-1-pd-l1-50-rec>. 2. Gridelli C, Casaluce F. Frontline immunotherapy for NSCLC: alone or not alone?. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(10):593-594. 3. Ernani V, Ganti AK. Immunotherapy in treatment naïve advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 3):S412-S421.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un ml de concentrado contiene 50 mg de cemiplimab. Cada vial contiene 350 mg de cemiplimab en 7 ml. Cemiplimab se produce en cultivo de células en suspensión de ovario de hámster chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Solución de clara a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido con un pH de 6,0 y osmolaridad entre 300 y 360 mmol/kg. La solución puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas, en un vial para un solo uso. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** **Carcinoma cutáneo de células escamosas.** LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado (CCCEm o CCCEla) que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa. **Carcinoma basocelular.** LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico (CBl a o CBm) que ha progresado o que no toleran un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (IVH). **Carcinoma pulmonar no microcítico.** LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan PD-L1 (en  $\geq 50\%$  de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen: • CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o • CPNM metastásico. LIBTAYO en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en  $\geq 1\%$  de las células tumorales) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1, que tienen: • CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o • CPNM metastásico. **Cáncer de cuello uterino.** LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente cuya enfermedad ha progresado durante o después de quimioterapia basada en platino. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer. **Prueba de PD-L1 para pacientes con CPNM.** Se debe evaluar a los pacientes con CPNM para el tratamiento en función de la expresión tumoral de PD-L1 confirmada por una prueba validada (ver sección 5.1). **Posología. Dosis recomendada.** La dosis recomendada de cemiplimab es de 350 mg, cada 3 semanas (c3s), administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos. El tratamiento puede continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. **Modificaciones de dosis.** No se recomiendan reducciones de dosis. Puede ser necesario el retraso de la dosis o la interrupción del tratamiento en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. En la Tabla 1 se presentan las modificaciones recomendadas para controlar las reacciones adversas. En la Tabla 1 se describen las pautas detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas (ver también las secciones 4.4 y 4.8).

**Tabla 1. Modificaciones del tratamiento recomendadas**

Reacción adversa <sup>a</sup>	Gravedad <sup>b</sup>	Modificación de dosis	Intervención adicional
Reacciones adversas inmunomediadas			
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la neumonitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 o grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Colitis	Grado 2 o 3	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la colitis o diarrea mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o grado 3 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT $> 3$ y $\leq 5 \times$ LSN o bilirrubina total $> 1,5$ y $\leq 3 \times$ LSN	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la hepatitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente o vuelve a los valores iniciales de AST o ALT después de completar la reducción gradual de corticosteroides	
	Grado $\geq 3$ con AST o ALT $> 5 \times$ LSN o bilirrubina total $> 3 \times$ LSN	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Hipotiroidismo	Grado 3 o 4	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar la sustitución de la hormona tiroidea según lo indicado clínicamente
		Reanudar LIBTAYO cuando el hipotiroidismo vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento sintomático
		Reanudar LIBTAYO cuando el hipertiroidismo vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	
Tiroiditis	Grado 3 o 4	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento sintomático
		Reanudar LIBTAYO cuando el hipertiroidismo vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	
Hipofisitis	Grado de 2 a 4	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual y una sustitución hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanudar LIBTAYO si la hipofisitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente o si es clínicamente estable	
Insuficiencia suprarrenal	Grado de 2 a 4	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual y una sustitución hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanudar LIBTAYO si la insuficiencia suprarrenal mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente o es clínicamente estable	
Diabetes mellitus tipo I	Grado 3 o 4 (hiperglucemia)	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento con anti-hiperglucemiantes según lo indicado clínicamente
		Reanudar LIBTAYO cuando la diabetes mellitus vuelva a grado de 0 a 1 o esté clínicamente estable	
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 que dura más de 1 semana, grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la reacción de la piel mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o SSJ o TEN confirmado	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Reacciones cutáneas inmunomediadas u otras reacciones adversas inmunomediadas en pacientes con tratamiento previo con idelalisib	Grado 2	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar de inmediato el tratamiento, incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la reacción cutánea u otra reacción adversa inmunomediada mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 (excluyendo endocrinopatías) o grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Iniciar de inmediato el tratamiento, incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual

Reacción adversa <sup>a</sup>	Gravedad <sup>b</sup>	Modificación de dosis	Intervención adicional
Nefritis con disfunción renal	Creatinina elevada de grado 2	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la nefritis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Creatinina elevada de grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Otras reacciones adversas inmunomediadas (incluyendo, entre otros encefalomielitis paraneoplásica, meningitis, miositis, rechazo de trasplante de órgano sólido, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Guillain-Barré, inflamación del sistema nervioso central, polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, encefalitis, miastenia grave, neuropatía periférica, miocarditis, pericarditis, trombocitopenia inmune, vasculitis, artralgia, artritis, debilidad muscular, mialgia, polimialgia reumática, síndrome de Sjogren, prurito, queratitis, gastritis inmunomediada, y estomatitis)	Grado 2 o 3 en base al tipo de reacción	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento sintomático incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente según esté clínicamente indicado seguido de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la sintomatología de dichas reacciones adversas inmunomediadas mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente	
	- Grado 3 en base al tipo de reacción o grado 4 (excluyendo endocrinopatías) - Toxicidad neurológica de grado 3 o 4 - Miocarditis o pericarditis de grado 3 o 4 - Reacción adversa recurrente inmunomediada de grado 3 - Reacciones adversas inmunomediadas persistentes de grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más (excluyendo endocrinopatías) - Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente según esté clínicamente indicado seguido de una reducción gradual
<b>Reacción relacionada con la perfusión<sup>a</sup></b>			
Reacción relacionada con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión	Iniciar tratamiento sintomático
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior normal.

<sup>a</sup>Ver también las secciones 4.4 y 4.8

<sup>b</sup>El grado de toxicidad se debe establecer con la versión actual del National Cancer Institute Common Terminology Criteria para acontecimientos adversos. (NCI CTCAE).

**Tarjeta de información para el paciente.** Todos los prescriptores de LIBTAYO deben estar familiarizados con los materiales educativos e informar a los pacientes acerca de la tarjeta de información para el paciente, y explicarles qué hacer en caso de que experimenten algún síntoma de reacciones adversas inmunomediadas y reacciones relacionadas con la perfusión. El médico proporcionará esta tarjeta de información a cada paciente. **Poblaciones especiales. Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIBTAYO en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Pacientes de edad avanzada. No se recomienda ningún ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada. La exposición a cemiplimab es similar en todos los grupos de edad (ver las secciones 5.1 y 5.2). Los datos son limitados en pacientes ≥75 años en tratamiento con cemiplimab en monoterapia. Insuficiencia renal. No se recomienda ningún ajuste de la dosis de LIBTAYO para pacientes con *insuficiencia renal*. Existen datos limitados de LIBTAYO en pacientes con insuficiencia renal grave CLcr de 15 a 29 ml/min (ver sección 5.2). Insuficiencia hepática. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con *insuficiencia hepática leve o moderada*. LIBTAYO no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No hay datos suficientes en los pacientes con insuficiencia hepática grave para recomendaciones de dosificación (ver sección 5.2). **Forma de administración.** LIBTAYO es para administración por vía intravenosa. Se administra por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja afinidad proteica, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micras a 5 micras). No se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Trazabilidad.** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. **Reacciones adversas inmunomediadas.** Se han observado reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales con cemiplimab (ver las secciones 4.2 y 4.8). Estas reacciones inmunomediadas pueden implicar cualquier sistema de órganos. Las reacciones inmunomediadas se pueden manifestar en cualquier momento durante el tratamiento con cemiplimab; sin embargo, las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir después de la interrupción de cemiplimab. La guía para las reacciones adversas inmunomediadas aplica a cemiplimab, administrado en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas inmunomediadas que afectan a más de un sistema corporal pueden ocurrir simultáneamente, como miositis y miocarditis o miastenia gravis, en pacientes tratados con cemiplimab u otros inhibidores PD-1/PD-L1. Monitorice a los pacientes para detectar signos y síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas inmunomediadas se deben controlar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, terapia hormonal sustitutiva (si está clínicamente indicada) y corticosteroides. En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe evaluar a los pacientes para confirmar que se trata de una reacción adversa inmunomediada y para excluir otras posibles causas, incluida la infección. Según la gravedad de la reacción adversa, cemiplimab se debe retirar o interrumpir de forma permanente (ver sección 4.2). **Neumonitis inmunomediada.** En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado neumonitis inmunomediada, definida como la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis, y controlarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, agentes antidiarreicos, y corticosteroides (ver sección 4.2). **Hepatitis inmunomediada.** En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado hepatitis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). Según lo indicado en base a la evaluación clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar resultados anómalos de pruebas hepáticas antes y periódicamente durante el tratamiento, y controlarlo con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2). **Endocrinopatías inmunomediadas.** En pacientes que reciben cemiplimab se han observado endocrinopatías inmunomediadas, definidas como endocrinopatías emergentes del tratamiento sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8). **Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroditis).** En pacientes que reciben cemiplimab se han observado trastornos inmunomediados de la tiroides. La tiroditis puede presentarse con o sin alteración de las pruebas de función tiroidea. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento según lo indicado en base a la evaluación clínica (ver sección 4.8). Los pacientes se deben tratar con terapia hormonal sustitutiva (si está indicado) y modificaciones en el tratamiento con cemiplimab. El hipertiroidismo se debe manejar de acuerdo con la práctica médica estándar (ver sección 4.2). **Hipofisitis.** En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado hipofisitis inmunomediada (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, corticosteroides y sustitución hormonal, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2). **Diabetes mellitus tipo I.** En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado diabetes mellitus tipo I inmunomediada, incluyendo cetoacidosis diabética (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar hiperglucemia y signos y síntomas de diabetes según lo indicado en base a la evaluación clínica, y controlarlo con anti-hiperglucemiantes orales o insulina y modificaciones en el tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.2). **Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas.** Se han notificado reacciones adversas cutáneas inmunomediadas relacionadas con el tratamiento con cemiplimab, definidas por el uso de corticosteroides sistémicos sin una etiología alternativa clara, incluidas reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (algunos casos mortales), y otras reacciones cutáneas como erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles sospechas de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Se debe controlar a los pacientes con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2). Para los síntomas o signos de SSJ o NET, remita al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento y gestione al paciente con modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2). Ocurrieron casos de SSJ, NET mortal y estomatitis después de 1 dosis de cemiplimab en pacientes con exposición previa a idelalisib, que estaban participando en un ensayo clínico que evaluó cemiplimab en linfoma no Hodgkin (LNH) y quienes

tuvieron una exposición reciente a antibióticos sulfa (ver sección 4.8). Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides, como se describe anteriormente (ver sección 4.2). **Nefritis inmunomediada.** En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado nefritis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluyendo un caso mortal (ver sección 4.8). Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2). **Otras reacciones adversas inmunomediadas.** Se han observado otras reacciones adversas inmunomediadas fatales y con amenaza para la vida en pacientes que reciben cemiplimab, como encefalomielitis paraneoplásica, meningitis, miositis y miocarditis (ver sección 4.8 para otras reacciones adversas inmunomediadas). Se ha notificado cistitis no infecciosa con otros inhibidores PD-1/PD-L1. Evalúe las sospechas de reacciones adversas inmunomediadas para excluir otras causas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas inmunomediadas y se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2 y sección 4.8). En el entorno de la poscomercialización, se ha notificado el rechazo de trasplante de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con cemiplimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Se debe considerar en estos pacientes el beneficio del tratamiento con cemiplimab frente al riesgo de posible rechazo de órganos. Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra huésped en el entorno poscomercialización en pacientes tratados con otros inhibidores PD-1/PD-L1 en asociación con trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas. **Reacciones relacionadas con la perfusión.** Cemiplimab puede causar reacciones graves o que pueden ser mortales relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión y controlarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides. Se debe interrumpir o reducir la velocidad de perfusión de cemiplimab para las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión. Se debe interrumpir la perfusión y se debe discontinuar cemiplimab de forma permanente para las reacciones relacionadas con la perfusión graves (grado 3) o que pueden ser mortales (grado 4) (ver sección 4.2). **Pacientes excluidos de estudios clínicos.** No se incluyeron pacientes que tenían infecciones activas, que estaban inmunocomprometidos, tenían antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, PS ECOG  $\geq 2$  o antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. Para obtener una lista completa de los pacientes excluidos de los estudios clínicos, ver la sección 5.1. En ausencia de datos, se debe usar cemiplimab con precaución en estas poblaciones después de una evaluación cuidadosa del balance riesgo beneficio para el paciente. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios farmacocinéticos (PK) de interacción medicamento-medicamento con cemiplimab. Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar a usar cemiplimab, a excepción de las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos ( $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente) debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica y la eficacia de cemiplimab. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar a usar cemiplimab para tratar reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.2). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil.** Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis de cemiplimab. **Embarazo.** No se han realizado estudios de reproducción en animales con cemiplimab. No hay datos disponibles sobre el uso de cemiplimab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunológico del feto en desarrollo, lo que resulta en la muerte fetal (ver sección 5.3). Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria y cemiplimab es una IgG4; por tanto, cemiplimab tiene el potencial de ser transmitido de madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de cemiplimab durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial. **Lactancia.** Se desconoce si cemiplimab se secreta en la leche humana. Se sabe que los anticuerpos (incluida la IgG4) se secretan en la leche humana; no se puede excluir un riesgo para el recién nacido/niño en la lactancia. Si una mujer decide ser tratada con cemiplimab, se le debe indicar que deje la lactancia mientras recibe tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis. Fertilidad. No se dispone de datos clínicos sobre los posibles efectos de cemiplimab en la fertilidad. En monos cynomolgus sexualmente maduros, no se observaron efectos en los parámetros de evaluación de la fertilidad o en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en un período de 3 meses de estudio de evaluación de la fertilidad con dosis repetidas. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de cemiplimab sobre la capacidad para conducir y utilizar es nula o insignificante. Se ha notificado fatiga después del tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Es posible que con el uso de cemiplimab se produzcan reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de éstas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la interrupción de cemiplimab (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”). **Cemiplimab en monoterapia.** Se ha evaluado la seguridad de cemiplimab en monoterapia en 1 281 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron cemiplimab en monoterapia en 5 estudios clínicos. La mediana de duración de la exposición al cemiplimab fue de 28 semanas (intervalo: de 2 días a 144 semanas). En un 21% de los pacientes tratados con cemiplimab en ensayos clínicos se produjeron reacciones adversas inmunomediadas de grado 5 (0,3%), de grado 4 (0,6%), de grado 3 (5,7%) y de grado 2 (11,2%). Las reacciones adversas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en un 4,6% de los pacientes. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (6,8%), hipertiroidismo (3,0%), neumonitis inmunomediada (2,6%), hepatitis inmunomediada (2,4%), colitis inmunomediada (2,0%) y reacciones adversas cutáneas inmunomediadas (1,9%) (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” en la sección 4.4 y las modificaciones de tratamiento recomendadas en la sección 4.2). Los acontecimientos adversos fueron graves en el 32,4% de los pacientes. Los acontecimientos adversos provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en el 9,4% de los pacientes. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en relación con el tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.4). **Cemiplimab en combinación con quimioterapia basada en platino.** Se evaluó la seguridad de cemiplimab en combinación con quimioterapia basada en platino en un estudio clínico de 465 pacientes con CPNM metastásico o localmente avanzado. La mediana de duración de la exposición fue de 38,5 semanas (de 10 días a 102,6 semanas) en el grupo de cemiplimab y quimioterapia, y de 21,3 semanas (de 4 días a 95 semanas) en el grupo de quimioterapia. Se produjeron reacciones adversas inmunomediadas en el 18,9% de los pacientes, incluidos grado 5 (0,3%), grado 3 (2,6%) y grado 2 (7,4%). Las reacciones adversas inmunomediadas llevaron a la suspensión permanente de cemiplimab en el 1,0% de los pacientes. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,7%), hipertiroidismo (5,1%), aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (4,2%), reacción cutánea inmunomediada (1,9%), neumonitis inmunomediada (1,9%), y disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (1,6%) (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” en la sección 4.4 y las modificaciones de tratamiento recomendadas en la sección 4.2). Los acontecimientos adversos fueron graves en el 25,3% de los pacientes. Los acontecimientos adversos provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en el 5,1% de los pacientes. **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla 2 se enumera la incidencia de las reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia y en pacientes tratados con cemiplimab en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas que se sabe que ocurren con cemiplimab o con los componentes del tratamiento combinado cuando se administran individualmente, pueden ocurrir durante el tratamiento combinado con estos medicamentos.

**Tabla 2. Tabla de reacciones adversas en pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia y cemiplimab en combinación con quimioterapia**

Clasificación por órganos y sistemas término preferente	Cemiplimab en monoterapia			Cemiplimab en combinación con quimioterapia		
	Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)	Grado 3-5 (%)	Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)	Grado 3-5 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	Muy frecuente	10,9	0,4			
Infección del tracto urinario <sup>b</sup>	Frecuente	8,4	2,3			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia	Muy frecuente	15,0	5,2	Muy frecuente	43,6	9,9
Neutropenia				Muy frecuente	15,4	5,8
Trombocitopenia				Muy frecuente	13,1	2,6
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>						
Reacción relacionada con la perfusión	Frecuente	3,3	<0,1	Poco frecuente	0,3	0
Trombocitopenia <sup>c</sup>	Poco frecuente	0,9	0			
Síndrome de Sjogren	Poco frecuente	0,2	0			
Rechazo de trasplante de órganos sólidos <sup>d</sup>	Frecuencia no conocida	-	-			
<b>Trastornos endocrinos</b>						
Hipotiroidismo <sup>e</sup>	Frecuente	6,8	<0,1	Frecuente	7,7	0,3
Hipertiroidismo	Frecuente	3,0	<0,1	Frecuente	5,1	0
Tiroiditis <sup>f</sup>	Poco frecuente	0,6	0	Poco frecuente	0,6	0
Hipofisitis <sup>g</sup>	Poco frecuente	0,5	0,2			
Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	0,5	0,5			
Diabetes mellitus tipo 1 <sup>h</sup>	Rara	<0,1	<0,1	Poco frecuente	0,3	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	Frecuente	8,0	0,3			
Neuropatía periférica <sup>i</sup>	Frecuente	1,3	<0,1	Muy frecuente	21,2	0
Meningitis <sup>j</sup>	Rara	<0,1	<0,1			

Clasificación por órganos y sistemas término preferente	Cemiplimab en monoterapia			Cemiplimab en combinación con quimioterapia		
	Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)		Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)	
Encefalitis	Rara	<0,1	<0,1			
Miastenia gravis	Rara	<0,1	0			
Encefalomiелitis paraneoplásica	Rara	<0,1	<0,1			
Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	Rara	<0,1	0			
<b>Trastornos oculares</b>						
Queratitis	Poco frecuente	<0,1	0			
<b>Trastornos cardiacos</b>						
Miocarditis <sup>k</sup>	Poco frecuente	0,5	0,3			
Pericarditis <sup>l</sup>	Poco frecuente	0,3	0,2			
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión <sup>m</sup>	Frecuente	5,7	2,6			
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Apetito disminuido	Muy frecuente	13,0	0,6	Muy frecuente	17,0	1,0
Hiperglucemia				Muy frecuente	17,6	1,9
Hipoalbuminemia				Muy frecuente	10,3	0,6
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>n</sup>	Muy frecuente	10,8	0,2			
Disnea <sup>o</sup>	Frecuente	9,7	1,2	Muy frecuente	12,8	2,2
Neumonitis <sup>p</sup>	Frecuente	3,3	1,1	Frecuente	4,2	0,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	Muy frecuente	14,7	0,2	Muy frecuente	25,0	0
Diarrea	Muy frecuente	16,3	0,7	Muy frecuente	10,6	1,3
Estreñimiento	Muy frecuente	12,3	0,2	Muy frecuente	13,8	0,3
Dolor abdominal <sup>q</sup>	Muy frecuente	11,5	0,7			
Vómitos	Frecuente	9,9	0,2	Muy frecuente	12,2	0
Colitis <sup>r</sup>	Frecuente	2,0	0,8	Frecuente	1,0	0,3
Estomatitis	Frecuente	1,8	<0,1			
Gastritis <sup>s</sup>	Poco frecuente	0,2	0			
<b>Trastornos hepato biliares</b>						
Hepatitis <sup>t</sup>	Frecuente	2,7	1,8			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio				Muy frecuente	10,9	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción <sup>u</sup>	Muy frecuente	21,4	1,6	Muy frecuente	12,5	1,3
Prurito <sup>v</sup>	Muy frecuente	12,7	0,2	Frecuente	3,5	0
Queratosis actínica	Frecuente	3,7	0			
Alopecia				Muy frecuente	36,9	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>w</sup>	Muy frecuente	28,3	1,8	Muy frecuente	26,9	1,3
Artritis <sup>x</sup>	Poco frecuente	0,9	0,2	Frecuente	1,0	0
Miositis <sup>y</sup>	Poco frecuente	0,3	<0,1			
Debilidad muscular	Poco frecuente	0,2	0			
Polimialgia reumática	Poco frecuente	0,2	0			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Nefritis <sup>z</sup>	Frecuente	1,2	0,2	Frecuente	2,6	0
Cistitis no infecciosa	Frecuencia no conocida	-	-			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Fatiga <sup>aa</sup>	Muy frecuente	29,9	2,6	Muy frecuente	23,4	3,8
Pirexia <sup>bb</sup>	Frecuente	8,7	0,2			
Edema <sup>cc</sup>	Frecuente	7,9	0,4			
<b>Exploraciones complementarias</b>						
Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente	4,6	0,5	Muy frecuente	16,3	2,2
Alanina aminotransferasa elevada	Frecuente	4,4	0,7	Muy frecuente	14,7	0,3
Fosfatasa alcalina sérica elevada	Frecuente	1,9	0,2	Frecuente	4,5	0
Creatinina sérica elevada	Frecuente	1,6	0	Frecuente	8,7	0
Tirotropina en sangre elevada	Poco frecuente	0,8	0	Frecuente	4,2	0
Transaminasa elevada	Poco frecuente	0,4	<0,1			
Bilirrubina en sangre elevada	Poco frecuente	0,4	<0,1	Frecuente	1,6	0,3



Clasificación por órganos y sistemas término preferente	Cemiplimab en monoterapia			Cemiplimab en combinación con quimioterapia		
	Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)	Grado 3-5 (%)	Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)	
Tirotropina en sangre disminuida	Rara	<0,1	0	Frecuente	1,6	0
Pérdida de peso				Muy frecuente	11,2	1,3
Gamma glutamiltransferasa elevada				Poco frecuente	0,6	0,3

Para establecer el grado de toxicidad se utilizó la versión v.4.03 del NCI CTCAE.

- <sup>a</sup> Infección del tracto respiratorio superior engloba infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección vírica del tracto respiratorio superior, infección vírica del tracto respiratorio, faringitis, laringitis, rinitis viral, sinusitis aguda, tonsilitis, y traqueítis.
- <sup>b</sup> Infección del tracto urinario engloba infección del tracto urinario, cistitis, pielonefritis, infección renal, pielonefritis aguda, urosepsis, cistitis bacteriana, infección del tracto urinario por escherichia, piolocistitis, infección bacteriana del tracto urinario, e infección pseudomonal del tracto urinario.
- <sup>c</sup> Trombocitopenia engloba trombocitopenia y trombocitopenia inmune.
- <sup>d</sup> Acontecimiento postcomercialización.
- <sup>e</sup> Hipotiroidismo engloba hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado.
- <sup>f</sup> Tiroiditis engloba tiroiditis, tiroiditis autoinmune, y tiroiditis inmunomediada.
- <sup>g</sup> Hipofisitis engloba hipofisitis e hipofisitis linfocítica.
- <sup>h</sup> La diabetes mellitus tipo I engloba cetoadicidosis diabética y diabetes mellitus tipo I.
- <sup>i</sup> Neuropatía periférica engloba neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, parestesia, polineuropatía, neuritis, y neuropatía motora periférica.
- <sup>j</sup> Meningitis engloba meningitis aséptica.
- <sup>k</sup> Miocarditis engloba miocarditis, miocarditis autoinmune, y miocarditis inmunomediada.
- <sup>l</sup> Pericarditis engloba miocarditis autoinmune y pericarditis.
- <sup>m</sup> Hipertensión engloba hipertensión y crisis hipertensiva.
- <sup>n</sup> Tos engloba tos, tos productiva, y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- <sup>o</sup> Disnea engloba disnea y disnea de esfuerzo.
- <sup>p</sup> Neumonitis engloba neumonitis, enfermedad pulmonar inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial, y fibrosis pulmonar.
- <sup>q</sup> Dolor abdominal engloba dolor abdominal, dolor abdominal superior, distensión abdominal, dolor abdominal bajo, molestia abdominal, y dolor gastrointestinal.
- <sup>r</sup> Colitis engloba colitis, colitis autoinmune, enterocolitis, y enterocolitis inmunomediada.
- <sup>s</sup> Gastritis engloba gastritis y gastritis inmunomediada.
- <sup>t</sup> Hepatitis engloba hepatitis autoinmune, hepatitis inmunomediada, hepatitis, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, daño hepatocelular, insuficiencia hepática, y función hepática anómala.
- <sup>u</sup> Erupción engloba erupción, erupción maculopapular, dermatitis, eritema, erupción pruriginosa, urticaria, erupción eritematosa, dermatitis bullosa, dermatitis acneiforme, erupción macular, psoriasis, erupción papular, eczema dishidróico, penfigoide, dermatitis autoinmune, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción medicamentosa, eritema nodoso, reacción cutánea, toxicidad cutánea, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis psoriasiforme, eritema multiforme, erupción exfoliativa, dermatitis inmunomediada, liquen plano, y parapsoriasis.
- <sup>v</sup> Prurito engloba prurito y prurito alérgico.
- <sup>w</sup> Dolor musculoesquelético engloba artralgia, dolor de espalda, dolor en extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor espinal, rigidez musculoesquelética, y molestia musculoesquelética.
- <sup>x</sup> Artritis engloba artritis, poliartritis, artritis inmunomediada, y artritis inmunomediada.
- <sup>y</sup> Miositis engloba miositis y dermatomiositis.
- <sup>z</sup> Nefritis engloba lesión renal aguda, insuficiencia renal, nefritis inmunomediada, nefritis, fallo renal, nefritis tubulointersticial, y nefropatía tóxica.
- <sup>aa</sup> Fatiga engloba fatiga, astenia y malestar.
- <sup>bb</sup> Pirexia engloba pirexia, hipertermia, e hiperpirexia.
- <sup>cc</sup> Edema engloba edema periférico, edema facial, hinchazón periférica, hinchazón facial, edema localizado, edema generalizado, e hinchazón.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Los datos de las reacciones adversas descritas a continuación se basan en la seguridad de cemiplimab evaluada en 1.281 pacientes en estudios clínicos en monoterapia. Estas reacciones adversas seleccionadas fueron consistentes cuando se administró cemiplimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia. **Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.2 y sección 4.4).** **Neumonitis inmunomediada.** La neumonitis inmunomediada se produjo en 33 (2,6%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 4 pacientes (0,3%) con neumonitis de grado 4, y 8 pacientes (0,6%) con neumonitis inmunomediada de grado 3. La neumonitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 17 (1,3%) de los 1.281 pacientes. Entre los 33 pacientes con neumonitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,7 meses (intervalo: de 7 días a 22,2 meses) y la mediana de la duración de la neumonitis fue de 1,1 meses (intervalo: de 5 días a 16,9 meses). Veintisiete de los 33 pacientes (81,8%) recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 15 días (intervalo: de 1 día a 5,9 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la neumonitis en 20 (60,6%) de los 33 pacientes. **Colitis inmunomediada.** La diarrea o la colitis inmunomediada se produjeron en 25 (2,0%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 10 pacientes (0,8%) con diarrea o colitis inmunomediada de grado 3. La diarrea o la colitis inmunomediada provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 5 (0,4%) de 1.281 pacientes. Entre los 25 pacientes con diarrea o colitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 3,8 meses (intervalo: de 1 día a 16,6 meses) y la mediana de la duración de la diarrea o la colitis inmunomediada fue de 2,1 meses (intervalo: de 4 días a 26,8 meses). Diecinueve de los 25 pacientes (76,0%) con diarrea o colitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 22 días (intervalo: de 2 días a 5,2 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la diarrea o la colitis inmunomediada en 14 (56,0%) de los 25 pacientes. **Hepatitis inmunomediada.** La hepatitis inmunomediada se produjo en 31 (2,4%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (<0,1%) con grado 5, 4 pacientes (0,3%) con grado 4 y 21 pacientes (1,6%) con grado 3. La hepatitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 18 (1,4%) de los 1.281 pacientes. Entre los 31 pacientes con hepatitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,8 meses (intervalo: de 7 días a 22,5 meses) y la mediana de la duración de la hepatitis fue de 2,3 meses (intervalo: de 5 días a 8,7 meses). Veintisiete de los 31 pacientes (87,1%) con hepatitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 24 días (intervalo: de 2 días a 3,8 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la hepatitis en 12 (38,7%) de los 31 pacientes. **Endocrinopatías inmunomediadas.** Se produjo hipotiroidismo en 87 (6,8%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab incluyendo 1 paciente (<0,1%) con hipotiroidismo de grado 3. Tres (0,2%) de los 1.281 pacientes interrumpieron cemiplimab debido al hipotiroidismo. Entre los 87 pacientes con hipotiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 4,0 meses (intervalo: de 15 días a 18,9 meses) con una mediana de duración de 9,2 meses (intervalo: de 1 día a 37,1 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución del hipotiroidismo en 5 (5,7%) de los 87 pacientes. Se produjo hipertiroidismo en 39 (3,0%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 1 (<0,1%) paciente con grado 3 y 11 pacientes (0,9%) con hipertiroidismo de grado 2. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido al hipertiroidismo. Entre los 39 pacientes con hipertiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,9 meses (intervalo: de 20 días a 23,8 meses) y la mediana de duración fue de 1,9 meses (intervalo: de 9 días a 32,7 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución del hipertiroidismo en 22 (56,4%) de los 39 pacientes. Se produjo tiroiditis en 8 (0,6%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 4 (0,3%) pacientes con tiroiditis de grado 2. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido a la tiroiditis. En la fecha de corte de los datos la resolución de la tiroiditis se había producido en 1 (12,5%) de los 8 pacientes. Se produjo insuficiencia suprarrenal en 6 (0,5%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 6 pacientes (0,5%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3. Uno (<0,1%) de los 1.281 pacientes interrumpió cemiplimab debido a la insuficiencia suprarrenal. Entre los 6 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 7,5 meses (intervalo: de 4,2 meses a 18,3 meses) y la mediana de duración fue de 2,9 meses (intervalo: de 22 días a 6,1 meses). Dos de los 6 pacientes (33,3%) recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la insuficiencia suprarrenal en 1 (16,7%) de los 6 pacientes. Se produjo hipofisitis inmunomediada en 7 (0,5%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 3 (0,2%) pacientes con hipofisitis inmunomediada de grado 3. Uno (<0,1%) de los 1.281 pacientes interrumpió cemiplimab debido a la hipofisitis. Entre los 7 pacientes con hipofisitis, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 7,4 meses (intervalo: de 2,5 meses a 10,4 meses) y la mediana de duración fue de 2,7 meses (intervalo: de 9 días a 34,9 meses). Tres de los 7 pacientes (42,9%) recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la hipofisitis en 1 (14,3%) de los 7 pacientes. Se produjo diabetes mellitus tipo I sin etiología alternativa en 1 (<0,1%) de los 1.281 pacientes (grado 4). **Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas.** Se produjeron reacciones adversas cutáneas inmunomediadas en 24 (1,9%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 11 pacientes (0,9%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas de grado 3. Las reacciones adversas cutáneas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 3 (0,2%) de los 1.281 pacientes. Entre los 24 pacientes con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,0 meses (intervalo: de 2 días a 17,0 meses) y la mediana de la duración fue de 2,9 meses (intervalo: de 8 días a 38,8 meses). Diecisiete de los 24 pacientes (70,8%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 10 días (intervalo: de 1 día a 2,9 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la reacción cutánea en 17 (70,8%) de los 24 pacientes. **Nefritis inmunomediada.** La nefritis inmunomediada se produjo en 9 (0,7%) de los 1.281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (<0,1%) con nefritis inmunomediada de grado 5 y 1 paciente (<0,1%) con nefritis inmunomediada de grado 3. La nefritis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 2 (0,2%) de los 1.281 pacientes. Entre los 9 pacientes con nefritis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,1 meses (intervalo: de 14 días a 12,5 meses) y la mediana de la duración de la nefritis fue de 1,5 meses (intervalo: de 9 días a 5,5 meses). Seis de los 9 pacientes (66,7%) con nefritis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 18 días (intervalo: de 3 días a 1,3 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la nefritis en 7 (77,8%) de los 9 pacientes. **Otras reacciones adversas inmunomediadas.** Las reacciones adversas inmunomediadas de importancia clínica que figuran a continuación se produjeron con una incidencia inferior al 1% (a menos que se indique lo contrario) de los 1.281 pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia. Estos acontecimientos fueron de Grado 3 o inferior a menos que se indique lo contrario: **Trastornos del sistema nervioso:** meningitis aséptica<sup>a</sup>, encefalomiелitis paraneoplásica (grado 5), polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, encefalitis, miastenia gravis, neuropatía periférica<sup>a</sup>. **Trastornos cardiacos:** miocarditis<sup>b</sup> (grado 5), pericarditis<sup>c</sup>. **Trastornos del sistema inmunológico:** trombocitopenia inmune. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia (1,2%), artritis<sup>d</sup>, debilidad muscular, mialgia, miositis<sup>d</sup> (grado 4), polimialgia reumática, síndrome de Sjogren. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito. **Trastornos oculares:** queratitis. **Trastornos gastrointestinales:** estomatitis, gastritis inmunomediada. <sup>a</sup>

incluye neuritis, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, y polineuropatía; <sup>b</sup> incluye miocarditis autoinmune, miocarditis inmunomediada, y miocarditis; <sup>c</sup> incluye pericarditis autoinmune y pericarditis; <sup>d</sup> incluye artritis, artritis inmunomediada, y poliartritis; <sup>e</sup> incluye miositis y dermatomiositis. Se observaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas adicionales en pacientes que recibieron tratamiento combinado en ensayos clínicos: vasculitis, síndrome de Guillain-Barré, inflamación del sistema nervioso central, y meningitis (grado 4), cada una de ellas con la frecuencia de raras. **Reacciones relacionadas con la perfusión.** Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 94 (7,3%) de los 1.281 pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia, incluido 2 pacientes (0,2%) con reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4. Las reacciones relacionadas con la perfusión provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 1 paciente (0,1%). Los síntomas frecuentes de las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen náuseas, pirexia, y vómitos. En la fecha de corte de los datos, noventa y tres de 94 (98,9%) pacientes se recuperaron de las reacciones relacionadas con la perfusión. **Inmunogenicidad.** Al igual que puede ocurrir en todos los tratamientos con proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad con cemiplimab. En estudios clínicos con 1.029 pacientes tratados con cemiplimab, el 2,1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos emergentes al tratamiento, con aproximadamente el 0,3% que presentaron respuestas persistentes de anticuerpos. No se han observado anticuerpos neutralizantes. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético o de seguridad alterado con el desarrollo de anticuerpos anti-cemiplimab. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** En caso de sobredosis, se deberá realizar una monitorización rigurosa de los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, y para administrarles el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** L-histidina. Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato. Sacarosa. L-prolina. Polisorbato 80. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez.** Vial sin abrir. 3 años. **Después de abrir.** Una vez abierto, el medicamento se debe diluir y perfundir inmediatamente (ver sección 6.6 para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración). **Después de la preparación de la perfusión.** Una vez preparada, administrar inmediatamente la solución diluida. Si la solución diluida no se administra inmediatamente, se puede almacenar de forma temporal: • a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión. O • refrigerado entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión. No congelar. Deje que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Vial sin abrir. Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o dilución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** LIBTAYO se presenta en un vial de 10 ml de vidrio transparente de Tipo 1, con un tapón de clorobutilo gris con recubrimiento FluroTec y una cápsula de sellado con lengüeta flip-off. Cada caja contiene 1 vial. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Preparación y administración.** • Inspeccione visualmente el medicamento antes de la administración para detectar partículas y decoloración. LIBTAYO es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido, que puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas. • Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas que no sean unas pocas partículas de translúcidas a blancas. • No agite el vial. • Extraiga 7 ml (350 mg) del vial de LIBTAYO y transféralo a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable o glucosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable. Mezclar la solución diluida por inversión suave. No agite la solución. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg/ml y 20 mg/ml. • LIBTAYO se administra por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja afinidad proteica, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micras a 5 micras). • No administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión. LIBTAYO es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC). One Warrington Place. Dublín 2, D02 HH27. Irlanda. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/19/1376/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 28 junio 2019. Fecha de la última renovación: 01 julio 2022. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 24 marzo 2023. Representante Local: sanofi-aventis, S.A. C/ Rosselló i Porcel, 21 - Barcelona - 08016 - España. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión - 1 vial de 10 ml (CN: 726298.5). PVP notificado: 5.404,91 €. PVP IVA notificado: 5.621,11 €. Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan PD-L1 (en ≥50% de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM metastásico. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.



Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.

**CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>



## La evidencia que empodera tu decisión

**LIBTAYO® en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con** carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan PD-L1 (en  $\geq 50\%$  de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen:<sup>1</sup>

- **CPNM localmente avanzado** que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o
- **CPNM metastásico**



1. Ficha técnica LIBTAYO® (cemiplimab).

**sanofi** **REGENERON**

Sanofi y Regeneron colaboran en el desarrollo y la comercialización internacional de LIBTAYO® (cemiplimab).  
© 2021 sanofi-aventis [Spain] LLC and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.