

FICHA TÉCNICA



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

FICHA TÉCNICA



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	5	5.2 Propiedades farmacocinéticas	37
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	5	5.3 Datos preclínicos sobre seguridad	39
3. FORMA FARMACÉUTICA	5	6. DATOS FARMACÉUTICOS	39
4. DATOS CLÍNICOS	5	6.1 Lista de excipientes	39
4.1 Indicaciones terapéuticas	5	6.2 Incompatibilidades	39
4.2 Posología y forma de administración	6	6.3 Periodo de validez	39
4.3 Contraindicaciones	12	6.4 Precauciones especiales de conservación	40
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo	12	6.5 Naturaleza y contenido del envase	40
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	16	6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones	40
4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia	16	7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	41
4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	17	8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	41
4.8 Reacciones adversas	17	9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN	41
4.9 Sobredosis	26	10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO	41
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	26	11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN	42
5.1 Propiedades farmacodinámicas	26		



INDICACIONES TERAPÉUTICAS

POSOLOGÍA

SEGURIDAD

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

DATOS FARMACÉUTICOS



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 de solución.
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 osmolalidad 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.



INDICACIONES
TERAPÉUTICAS

POSOLOGÍA

SEGURIDAD

PROPIEDADES
FARMACOLÓGICAS

DATOS
FARMACÉUTICOS



Carcinoma basocelular

LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico (CBLa 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.

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

Para el tratamiento con cemiplimab en monoterapia, los pacientes deben seleccionarse en función de la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada (ver sección 5.1).

Posología

Dosis recomendada

La dosis recomendada de cemiplimab es de 350 mg, cada 3 semanas (Q3W), 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 dosificación 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 ^a	Gravedad ^b	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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≥ 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

continúa



Reacción adversa ^a	Gravedad ^b	Modificación de dosis	Intervención adicional
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 la tiroiditis 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 ≤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 ≤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	

continúa

Reacción adversa ^a	Gravedad ^b	Modificación de dosis	Intervención adicional
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 que dura más de 1 semana, grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis tóxica epidérmica (TEN)	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 ≤10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o SJS 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 tratamiento sintomático, 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 ≤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
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

continúa



Reacción adversa ^a	Gravedad ^b	Modificación de dosis	Intervención adicional
Otras reacciones adversas inmunomediadas (incluyendo, entre otros encefalomiелitis 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, púrpura trombocitopénica inmune, vasculitis, artralgia, artritis, debilidad muscular, mialgia, polimialgia reumática, síndrome de Sjogren, queratitis, estomatitis, tiroiditis)	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	
	<ul style="list-style-type: none"> - 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

continúa

Reacción adversa ^a	Gravedad ^b	Modificación de dosis	Intervención adicional
Reacción relacionada con la perfusión^a			
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.

^aVer también las secciones 4.4 y 4.8

^bEl 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. La mayoría de las reacciones inmunomediadas se manifiestan inicialmente durante el tratamiento con cemiplimab; sin embargo, las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir después de la interrupción de cemiplimab.

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.

Monitoree 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, incluidos los casos mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis y se deben descartar otras causas distintas a la neumonitis inmunomediada. Según lo indicado en base a la evaluación clínica, se debe evaluar a los pacientes con sospecha de neumonitis con diagnóstico radiológico, y controlarlo con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Colitis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado diarrea o colitis inmunomediada, definida por 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 diarrea o colitis, 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/tiroiditis)

En pacientes que reciben cemiplimab se han observado trastornos de la tiroides inmunomediadas. La tiroiditis 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 y tratarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, corticosteroides y sustitución hormonal, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado insuficiencia suprarrenal (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento, y controlarlo con modificaciones al 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 (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (TEN) (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 SJS o TEN, 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 SJS, TEN 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 (LHN) 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 inmunomediadas

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado nefritis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8). Monitorice 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 y miositis (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 alogénico 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 ≥ 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 (≤ 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”).

Se ha evaluado la seguridad de cemiplimab en 816 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron cemiplimab en monoterapia en 4 estudios clínicos. La mediana de duración de la exposición al cemiplimab fue de 30,8 semanas (intervalo: de 2 días a 144 semanas).

En un 22,1% de los pacientes tratados con cemiplimab en ensayos clínicos se produjeron reacciones adversas inmunomediadas de grado 5 (0,4%), de grado 4 (0,7%), de grado 3 (5,4%) y de grado 2 (11,8%). Las reacciones adversas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en un 4,0% de los pacientes. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,5%), hipertiroidismo (3,3%), neumonitis (3,2%), hepatitis (2,0%), colitis (2,2%) y reacciones adversas cutáneas inmunomediadas (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 30,1% de los pacientes. Los acontecimientos adversos provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en el 8,1% de los pacientes.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (TEN), en relación con el tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de cemiplimab en monoterapia (N = 816) o notificadas a partir del uso poscomercialización de cemiplimab. 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).

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia

Sistema de clasificación por órganos y sistemas término preferente	Grado 1-5 (Frecuencia de la categoría)	Grado 1-5 (%)	Grado 3-5 (%)
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuente	10,8	0,4
Infección del tracto urinario	Frecuente	5,4	1,0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuente	13,0	3,3
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción relacionada con la perfusión	Frecuente	3,2	0
Síndrome de Sjogren	Poco frecuente	0,2	0
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Poco frecuente	0,1	0
Rechazo de trasplante de órganos sólidos ^b	No conocida	-	-
Trastornos endocrinos			
Hipotiroidismo ^c	Frecuente	7,5	0
Hipertiroidismo	Frecuente	3,3	0
Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	0,4	0,4
Tiroiditis ^d	Poco frecuente	0,6	0
Diabetes mellitus tipo I ^e	Poco frecuente	0,1	0,1
Hipofisitis	Poco frecuente	0,4	0,2
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Frecuente	7,7	0,4
Neuropatía periférica ^f	Frecuente	1,5	0,1
Meningitis ^g	Poco frecuente	0,1	0,1
Encefalitis	Poco frecuente	0,1	0,1
Miastenia gravis	Poco frecuente	0,1	0
Encefalomiелitis paraneoplásica	Poco frecuente	0,1	0,1
Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	Poco frecuente	0,1	0

continúa



Sistema de clasificación por órganos y sistemas término preferente	Grado I-V (Frecuencia de la categoría)	Grado I-V (%)	Grado III-V (%)
Trastornos oculares			
Queratitis	Poco frecuente	0,1	0
Trastornos cardíacos			
Miocarditis ^b	Poco frecuente	0,6	0,5
Pericarditis ^l	Poco frecuente	0,2	0,2
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^l	Frecuente	6,1	2,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	Muy frecuente	12,5	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^k	Muy frecuente	12,5	0,1
Disnea ^l	Frecuente	9,9	1,3
Neumonitis ^m	Frecuente	4,2	1,2
Trastornos gastrointestinales			
Naúseas	Muy frecuente	12,3	0,1
Diarrea	Muy frecuente	16,7	0,5
Estreñimiento	Muy frecuente	10,8	0,2
Dolor abdominal ⁿ	Frecuente	9,7	0,6
Vómitos	Frecuente	7,4	0,1
Estomatitis	Frecuente	1,5	0
Colitis ^o	Frecuente	2,2	1,0
Trastornos hepato biliares			
Hepatitis ^p	Frecuente	2,2	1,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^q	Muy frecuente	22,7	1,6
Prurito ^r	Muy frecuente	13,1	0,1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético ^s	Muy frecuente	29,8	1,6
Artritis ^t	Frecuente	1,0	0,1
Debilidad muscular	Poco frecuente	0,4	0
Miositis	Poco frecuente	0,1	0
Polimialgia reumática	Poco frecuente	0,1	0

continúa

Sistema de clasificación por órganos y sistemas término preferente	Grado I-V (Frecuencia de la categoría)	Grado I-V (%)	Grado III-V (%)
Trastornos renales y urinarios			
Nefritis ^u	Frecuente	1,3	0,2
Cistitis no infecciosa	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ^v	Muy frecuente	28,1	2,3
Exploraciones complementarias			
Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente	4,8	0,9
Alanina aminotransferasa elevada	Frecuente	4,7	0,6
Fosfatasa alcalina sérica elevada	Frecuente	2,3	0,2
Creatinina sérica elevada	Frecuente	2,0	0
Tirotropina en sangre elevada	Poco frecuente	0,7	0
Transaminasa elevada	Poco frecuente	0,6	0,1
Bilirrubina en sangre elevada	Poco frecuente	0,5	0,1
Tirotropina en sangre disminuida	Poco frecuente	0,1	0

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

^aInfección del tracto respiratorio superior engloba infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, rinitis e infección vírica de las vías respiratorias superiores.

^bAcontecimiento poscomercialización.

^cHipotiroidismo engloba hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado.

^dTiroiditis engloba tiroiditis autoinmune y tiroiditis.

^eLa diabetes *mellitus* tipo I engloba cetoacidosis diabética y diabetes *mellitus* tipo I.

^fNeuropatía periférica engloba neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía, neuritis, parestesia y neuropatía motora periférica.

^gMeningitis engloba meningitis aséptica.

^hMiocarditis engloba miocarditis autoinmune, miocarditis inmunomediada y miocarditis.

ⁱPericarditis engloba pericarditis autoinmune y pericarditis.

^jHipertensión engloba hipertensión y crisis hipertensiva.

^kLa tos engloba tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^lDisnea engloba disnea y disnea de esfuerzo.

^mNeumonitis engloba neumonitis, neumonitis inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial.

ⁿDolor abdominal engloba dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestia abdominal, dolor abdominal bajo y dolor gastrointestinal.

^oColitis engloba colitis, enterocolitis, enterocolitis inmunomediada y colitis autoinmunitaria.

^pHepatitis engloba hepatitis autoinmune, daño hepatocelular, hepatitis inmunomediada, insuficiencia hepática, hepatitis y hepatotoxicidad.

^qErupción engloba erupción, dermatitis, urticaria, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, psoriasis, dermatitis autoinmune, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa, eczema dishidrótrico, liquen plano, reacción cutánea, dermatitis exfoliativa, parapsoriasis, penfigoide, erupción macular y erupción papular.

^rPrurito engloba prurito y prurito alérgico.

^sDolor musculoesquelético engloba dolor de espalda, artralgia, dolor en extremidad, dolor musculoesquelético, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de huesos, mialgia, cervicalgia, dolor espinal, rigidez musculoesquelética y molestia musculoesquelética.

^tArtritis engloba artritis y poliartitis.

^uNefritis engloba nefritis, nefropatía tóxica, lesión renal aguda e insuficiencia renal.

^vFatiga engloba fatiga, astenia y malestar.



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las reacciones adversas descritas a continuación se basan en la seguridad de cemiplimab evaluada en 816 pacientes en estudios clínicos en monoterapia.

Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.2 y sección 4.4)

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada se produjo en 26 (3,2%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 4 pacientes (0,5%) con neumonitis de grado 4, y 4 pacientes (0,5%) con neumonitis de grado 3. La neumonitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 11 (1,3%) de los 816 pacientes. Entre los 26 pacientes con neumonitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,5 meses (intervalo: de 7 días a 18 meses) y la mediana de la duración de la neumonitis fue de 22 días (intervalo: de 5 días a 16,9 meses). Veintidós de los 26 pacientes (84,6%) recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 11 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 15 (57,7%) de los 26 pacientes.

Colitis inmunomediada

La diarrea o la colitis inmunomediada se produjeron en 18 (2,2%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 7 pacientes (0,9%) con diarrea o colitis inmunomediada de grado 3. La diarrea o la colitis inmunomediada provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 3 (0,4%) de 816 pacientes. Entre los 18 pacientes con diarrea o colitis inmunomediada la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 3,8 meses (intervalo: de 21 días a 15,5 meses) y la mediana de la duración de la diarrea o la colitis inmunomediada fue de 2,3 meses (intervalo: de 6 días a 10,0 meses). Trece de los 18 pacientes (72,2%) con diarrea o colitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 20 días (intervalo: de 5 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 8 (44,4%) de los 18 pacientes.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis inmunomediada se produjo en 16 (2,0%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,1%) con grado 5, 1 paciente (0,1%) con grado 4 y 11 pacientes (1,3%) con grado 3. La hepatitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 10 (1,2%) de los 816 pacientes. Entre los 16 pacientes con hepatitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,5 meses (intervalo: de 7

días a 22,5 meses) y la mediana de la duración de la hepatitis fue de 27,5 días (intervalo: de 10 días a 7,6 meses). Catorce pacientes (87,5%) con hepatitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 30 días (intervalo: de 6 días a 3,1 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la hepatitis en 8 (50,0%) de los 16 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Se produjo hipotiroidismo en 61 (7,5%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab. Uno (0,1%) de los 816 pacientes interrumpió cemiplimab debido al hipotiroidismo. En los 61 pacientes con hipotiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 4,1 meses (intervalo: de 15 días a 18,9 meses) con una mediana de duración de 7,9 meses (intervalo: de 1 día a 23,3 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución del hipotiroidismo en 5 (8,2%) de los 61 pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en 27 (3,3%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 7 pacientes (0,9%) con hipertiroidismo de grado 2. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido al hipertiroidismo. Entre los 27 pacientes con hipertiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,1 meses (intervalo: de 20 días a 23,8 meses) y la mediana de duración fue de 1,9 meses (intervalo: de 1 día a 24,5 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución del hipertiroidismo en 13 (48,1%) de los 27 pacientes.

Se produjo tiroiditis en 5 (0,6%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 (0,2%) 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 no se había producido la resolución de la tiroiditis en ningún paciente.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 3 (0,4%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 3 pacientes (0,4%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3. Uno (0,1%) de los 816 pacientes interrumpió cemiplimab debido a la insuficiencia suprarrenal. Entre los 3 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 11,5 meses (intervalo: de 4,2 meses a 18,3 meses) y la mediana de duración fue de 5,1 meses (intervalo: de 4,9 meses a 6,1 meses). Uno de los 3 pacientes (33,3%) recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. En la fecha de corte de los datos no se había producido la resolución de la insuficiencia suprarrenal en ningún paciente.

Se produjo hipofisitis inmunomediada en 3 (0,4%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 (0,2%) pacientes con hipofisitis de grado 3. Uno (0,1%) de los 816 pacientes interrumpió cemiplimab debido a la hipofisitis. Entre los 3 pacientes con hipofisitis, la mediana del periodo de tiempo hasta la



aparición fue de 4,6 meses (intervalo: de 2,6 meses a 7,4 meses) y la mediana de duración fue de 23 días (intervalo: de 9 días a 1,5 meses). Uno de los 3 pacientes (33,3%) recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. En la fecha de corte de los datos no se había producido la resolución de la hipofisitis en ningún paciente.

Se produjo diabetes *mellitus* tipo I sin etiología alternativa en 1 (0,1%) de los 816 pacientes, incluido 1 paciente (0,1%) con diabetes *mellitus* tipo I de grado 4.

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se produjeron reacciones adversas cutáneas inmunomediadas en 13 (1,6%) de los 816 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 7 pacientes (0,9%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas de grado 3. Las reacciones adversas cutáneas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 1 (0,1%) de 816 pacientes. Entre los 13 pacientes con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,2 meses (intervalo: de 2 días a 17,0 meses) y la mediana de la duración fue de 2,7 meses (intervalo: de 13 días a 12,5 meses). Ocho pacientes (61,5%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 15 días (intervalo: de 4 días a 2,6 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la reacción cutánea en 9 (69,2%) de los 13 pacientes.

Nefritis inmunomediada

La nefritis inmunomediada se produjo en 5 (0,6%) de los 816 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 1 (0,1%) de los 816 pacientes. Entre los 5 pacientes con nefritis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,8 meses (intervalo: de 14 días a 5,6 meses) y la mediana de la duración de la nefritis fue de 26 días (intervalo: de 9 días a 1,6 meses). Cuatro pacientes (80%) con nefritis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 16 días (intervalo: de 3 días a 1,0 mes). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la nefritis en 4 (80%) de los 5 pacientes.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas de importancia clínica que figuran a continuación se produjeron con una incidencia inferior al 1% de los 816 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^a (grado 4) encefalomielitis paraneoplásica (grado 5), polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, encefalitis^b, miastenia *gravis*, neuropatía periférica^c

Trastornos cardíacos: miocarditis^d, pericarditis^e

Trastornos del sistema inmunológico: púrpura trombocitopénica inmune

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, artritis^f, debilidad muscular, mialgia, miositis, polimialgia reumática, síndrome de Sjogren

Trastornos oculares: queratitis

Trastornos gastrointestinales: estomatitis

^aincluye meningitis y meningitis aséptica

^bincluye encefalitis y encefalitis no infecciosa

^cincluye neuritis y neuropatía periférica

^dincluye miocarditis autoinmune y miocarditis

^eincluye pericarditis autoinmune y pericarditis

^fincluye artritis y poliartritis

Se observaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas adicionales en pacientes que recibieron tratamiento combinado en ensayos clínicos: vasculitis, síndrome de Guillain-Barré e inflamación del sistema nervioso central, cada una de ellas con la frecuencia de raras.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 63 (7,7%) de los 816 pacientes tratados con cemiplimab, incluido 1 paciente (0,1%) con reacción relacionada con la perfusión de grado 3. Las reacciones relacionadas con la perfusión provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 1 paciente (0,1%). Los síntomas más frecuentes de las reacciones relacionadas con la perfusión fueron pirexia, náuseas, y erupción. Todos los 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 pacientes tratados con cemiplimab, el 2,2% de los pacientes desarrollaron anticuerpos emergentes al tratamiento, con aproximadamente el 0,4% que presentaron respuestas persistentes de anticuerpos. No se han observado anticuerpos neutralizantes. No hubo evidencia de un perfil PK 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC33.

Mecanismo de acción

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. El compromiso de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan mediante células presentadoras de antígeno y pueden expresarse mediante células tumorales y/u otras células en el microentorno del tumor, da como resultado la inhibición de la función de las células T como la proliferación, secreción de citocinas y actividad citotóxica. Cemiplimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Seguridad y eficacia clínica

CCCE

La eficacia y la seguridad de cemiplimab en pacientes con CCCEm (ganglionar o a distancia) o CCCEla para los que no estaba indicada la cirugía curativa o radiación curativa se estudiaron en el ensayo clínico R2810-ONC-1540 (estudio 1540). El estudio 1540 fue un estudio en fase II, sin enmascaramiento

y multicéntrico en el que se reclutaron 193 pacientes con CCCEm o CCCEla avanzado con una mediana combinada de tiempo de seguimiento de 9,4 meses en total. La mediana de la duración del seguimiento fue de 16,5 meses para el grupo CCCEm 3 mg/kg cada 2 semanas (Q2W), 9,3 meses para el grupo CCCEla 3 mg/kg Q2W y 8,1 meses para el grupo CCCEm 350 mg Q3W. Se excluyeron los pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones: enfermedad autoinmune que requirió tratamiento sistémico con agentes inmunosupresores en los últimos 5 años; historia de trasplante de órgano sólido; antecedentes de neumonitis en los últimos 5 años; tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1 u otro tratamiento de los denominados *immune checkpoint inhibitors*; infección activa que requiere tratamiento, incluyendo infección conocida con el virus de la inmunodeficiencia humana, o una infección activa con el virus de la hepatitis B o la hepatitis C; leucemia linfocítica crónica (LLC); metástasis cerebrales o puntuación funcional (PS) ≥ 2 para la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

En el estudio 1540, los pacientes recibieron cemiplimab por vía intravenosa (i.v.) hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta la finalización del tratamiento programado [3 mg/kg Q2W durante 96 semanas o 350 mg Q3W durante 54 semanas]. Si los pacientes con enfermedad localmente avanzada mostraron una respuesta adecuada al tratamiento, se permitió cirugía curativa. Las evaluaciones de la respuesta del tumor se realizaron cada 8 o 9 semanas (para los pacientes que recibieron 3 mg/kg Q2W o 350 mg Q3W, respectivamente). La variable primaria de eficacia del estudio 1540 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, evaluada mediante una revisión central independiente (RCI). Para los pacientes con CCCEm sin lesiones diana externamente visibles, la TRO se determinó según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para los pacientes con lesiones diana externas visibles (CCCEla y CSCCm), la TRO se determinó según una variable compuesta que integró las evaluaciones de la RCI de los datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografía médica digital (criterios de la OMS). La variable secundaria clave fue la duración de la respuesta (DR) por la RCI. Otra variable secundaria incluyó la TRO y la DR por la evaluación del investigador (EI), la supervivencia libre de progresión (SLP) por la RCI y la EI, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta completa (RC) por la RCI, y el cambio en las puntuaciones de los resultados notificados por el paciente en el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

En el Estudio 1540 se presentan los resultados de 193 pacientes. De estos 193 pacientes, 115 tenían CCCEm y 78 tenían CCCEla. La mediana de edad fue de 72 años (intervalo: 38 a 96): setenta y ocho (40,4%) pacientes tenían 75 años o más, 66 pacientes (34,2%) tenían de 65 a menos de 75 años y 49 pacientes (25,4%) tenían menos de 65 años. Un total de 161 (83,4%) pacientes eran hombres, y 187 (96,9%) pacientes eran blancos; la PS ECOG fue 0 (44,6%)



y 1 (55,4%). El treinta tres y 7/10 por ciento (33,7%) de los pacientes habían recibido al menos 1 tratamiento sistémico previo contra el cáncer, el 90,2% de los pacientes habían recibido cirugía previa relacionada con el cáncer y el 67,9% de los pacientes habían recibido radioterapia previa. Entre los pacientes con CCCEm, el 76,5% tenía metástasis a distancia y el 22,6% solo tenía metástasis ganglionares.

En la Tabla 3 se presentan las variables de eficacia para el Estudio 1540.

Tabla 3. Variables de eficacia - Estudio 1540 - CCCE metastásico por grupo de dosificación, CCCE localmente avanzado

Variables de eficacia	CCCEm cemiplimab: 3 m/kg Q2W (Grupo 1) (N = 59) RCI	CCCEla cemiplimab: 3 m/kg Q2W (Grupo 2) (N = 78) RCI	CCCEm cemiplimab: 350 mg Q3W (Grupo 3) (N = 56) RCI
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^a confirmada			
TRO	49,2%	43,6%	41,1%
95% IC para TRO	(35,9 62,5)	(32,4 55,3)	(28,1 55,0)
Respuesta completa (RC) ^b	16,9%	12,8%	5,4%
Respuesta parcial (RP)	32,2%	30,8%	35,7%
Enfermedad estable (EE)	15,3%	35,9%	14,3%
Enfermedad progresiva (EP)	16,9%	11,5%	25,0%
Duración de la respuesta (DR)			
Mediana ^c (meses)	NA	NA	NA
Intervalo (meses)	2,8-21,6+	1,9-24,2+	2,1-11,1+
Pacientes con TRO ≥6 meses, %	93,1%	67,6%	65,2%
Tiempo hasta la respuesta (TR)			
Mediana (meses)	1,9	1,9	2,1
Intervalo (mín:máx)	(1,7: 9,1)	(1,8: 8,8)	(2,0:8,3)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^{a,c}			
6 meses (IC del 95 %)	65,8% (51,8 76,7)	71,5% (58,9 80,9)	59,3% (45,0 71,0)
12 meses (IC del 95 %)	52,9% (39,0 65,0)	58,1% (43,7 70,0)	47,4% (29,6 63,3)
Supervivencia global (SG)^{a,c}			
12 meses (IC del 95 %)	81,3% (68,7 89,2)	93,2% (84,4 97,1)	76,1% (56,9 87,6)

La fecha de corte fue el 20 sep 2018 para los grupos 1 y 3 de pacientes, y el 10 oct 2018 para el grupo 2 de pacientes.
IC: intervalo de confianza; RCI: revisión central independiente; NA: No alcanzado; +: indica en curso en la última evaluación; Q2W: cada 2 semanas; Q3W: cada 3 semanas

^aEn los grupos 1, 2 y 3, las medianas de duraciones del seguimiento fueron 16,5, 9,3 y 8,1 meses, respectivamente.

^bSolo se incluye a los pacientes con curación completa de la afectación cutánea previa; los pacientes con CCCEla del estudio 1540 tuvieron que someterse a una biopsia para confirmar la RC.

^cBasándose en las estimaciones de Kaplan Meier.



Eficacia y estado de PD-L1

Se observó actividad clínica independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1. La relación entre el estado de PD-L1 y eficacia se analizó post-hoc en pacientes con muestras de tejido disponibles. En general en los Estudios 1423 y 1540, los resultados de la IHC PD-L1 estaban disponibles para 75 pacientes con CCCE avanzado. Entre los 22 pacientes con CCCE avanzado con PD-L1 <1%, la TRO por RCI fue de 40,9% (9/22). Entre 53 pacientes con CCCE avanzado con PD-L1 ≥1%, la TRO fue de 54,7% (29/53). Entre los 21 pacientes con CCCEm, la TRO fue del 60% (3/5) en pacientes con PD-L1 <1% y 56,3% (9/16) entre los pacientes con PD-L1 ≥1%. Entre 54 pacientes con CCCEla, la TRO fue de 35,3% (6/17) en pacientes con PD-L1 <1% y 54,1% (20/37) entre los pacientes con PD-L1 ≥1%.

CB

En el estudio 1620, un estudio abierto, multicéntrico y no aleatorizado, se evaluó la eficacia y la seguridad de cemiplimab en pacientes con CBlA o CBm que habían progresado en tratamiento con IVH, eran intolerantes a un tratamiento previo con IVH o no presentaban más mejoría que EE después de 9 meses de tratamiento con IVH (sin incluir interrupciones del tratamiento). El estudio excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron tratamiento sistémico con inmunodepresores en los 5 años previos; antecedentes de trasplante de órgano sólido; tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1 u otro tratamiento inhibidor de puntos de control inmunitario; infección por el VIH, hepatitis B o hepatitis C; o puntuación funcional ECOG (PS) ≥2.

Los pacientes recibieron cemiplimab 350 mg por vía intravenosa (i.v.) cada 3 semanas durante 5 ciclos de 9 semanas seguidos de 4 ciclos de 12 semanas hasta las 93 semanas de tratamiento. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la finalización del tratamiento previsto. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 9 semanas durante los ciclos 1 a 5 y cada 12 semanas durante los ciclos 6 a 9. Las variables de eficacia principales fueron la TRO y la DR confirmadas según lo evaluado por la RCI. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la TRO y la DR por la EI, la SLP, la SG, la RC por la RCI y el tiempo hasta la respuesta. Para los pacientes con CBm sin lesiones diana externamente visibles, la TRO se determinó mediante RECIST 1.1. Para los pacientes con lesiones diana externas visibles (CBlA y CBm), la TRO se determinó según una variable compuesta que integró las evaluaciones de la RCI de los datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografía médica digital (criterios de la OMS).

En el análisis de eficacia del estudio 1620 se incluyó un total de 119 pacientes con CB avanzado, 84 pacientes con CBlA y 35 pacientes con CBm.

En el grupo de CBlA, la mediana de edad fue de 70,0 años (intervalo: de 42 a 89): 31 (37%) pacientes tenían <65 años y 53 (63%) tenían 65 años o más. Un total de 56 (67%) eran hombres y 57 (68%) eran blancos; la PS ECOG fue 0 (61%) y 1 (39%); el ochenta y tres por ciento (83%) de los pacientes se habían sometido al menos a 1 intervención quirúrgica previa relacionada con el cáncer y el 35% de los pacientes se habían sometido a >3 intervenciones quirúrgicas previas relacionadas con el cáncer (mediana: 3,0 intervenciones quirúrgicas, intervalo: de 1 a 43); el 50 % de los pacientes había recibido al menos 1 tratamiento de radioterapia (RT) previo contra el cáncer (mediana: 1,0 RT, intervalo: de 1 a 6). En el grupo de CBm, la mediana de edad fue de 65,0 años (intervalo: de 38 a 90: 17 (49%) pacientes eran <65 años y 18 (51%) tenían 65 años o más. Un total de 25 (71%) eran hombres y 28 (80%) eran blancos; la PS ECOG fue 0 (57%) y 1 (43%); el ochenta por ciento (80%) de los pacientes se habían sometido al menos a 1 intervención quirúrgica previa relacionada con el cáncer y el 37% de los pacientes se habían sometido a >3 intervenciones quirúrgicas previas relacionadas con el cáncer (mediana: 3,0 intervenciones quirúrgicas, intervalo: de 1 a 7); el 63% de los pacientes habían recibido al menos 1 tratamiento de radioterapia (RT) previo contra el cáncer (mediana: 1,0 RT, intervalo: de 1 a 4). Los 119 pacientes fueron tratados previamente con un IVH, y el 11% (13/119) de los pacientes fueron tratados previamente con vismodegib y sonidegib (como líneas de tratamiento independientes). De los 84 pacientes con CBlA, el 71% (60/84) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a la progresión de la enfermedad, el 38% (32/84) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a intolerancia y el 2% (2/84) lo interrumpieron únicamente debido a falta de respuesta. De los 35 pacientes con CBm, el 77% (27/35) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a la progresión de la enfermedad, el 31% (11/35) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a intolerancia y el 9% (3/35) lo interrumpieron únicamente debido a la falta de respuesta. Los investigadores podían seleccionar más de una razón para la interrupción del tratamiento previo con IVH para cada paciente.

Las variables de eficacia se presentan en la Tabla 4.



Tabla 4. Variables de eficacia del estudio 1620

Variables de eficacia	CBla cemiplimab 350 mg cada 3 semanas N=84 RCI	CBm cemiplimab 350 mg cada 3 semanas N=35 EI
Mejor respuesta global (MRG)^{a, b, c}		
Tasa de respuesta objetiva (TRO: RC+ RP) (IC del 95%)	27 (32,1%) (22,4, 43,2)	10 (28,6%) (14,6, 46,3)
Tasa de respuesta completa (RC) ^d (IC del 95%)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (2,9%) (0,1, 14,9)
Tasa de respuesta parcial (RP)	21 (25,0%)	9 (25,7%)
Tasa de enfermedad progresiva (EP)	9 (10,7%)	9 (25,7%)
Duración de la respuesta (DR)	N = 27 responden al tratamiento	N = 10 responden al tratamiento
Mediana ^e (meses) (IC del 95%)	NA (15,5, NE)	NA (4,3, NE)
Intervalo (observado) (meses)	1,9 – 25,8+	4,3 – 25,1+
Pacientes con DR ≥6 meses, % ^e (IC del 95%)	91,7% (70,6, 97,8)	90,0% (47,3, 98,5)
Tiempo hasta la respuesta (TR)	N = 27 responden al tratamiento	N = 10 responden al tratamiento
Mediana (meses) (Intervalo)	4,3 (2,1 - 21,4)	4,1 (2,1 - 8,2)

IC: intervalo de confianza; +: Indica en curso en la última evaluación; RCI: Revisión central independiente; IE: según la evaluación del investigador; NA: no alcanzado; NE: no evaluable

^aMediana de la duración del seguimiento: CBla: 15,9 meses, CBm: 8,5 meses

^bIncluye 2 pacientes con CBla que cumplieron los criterios de inclusión únicamente basándose en "No mejor que enfermedad estable (EE) después de 9 meses de tratamiento con IVH". Los resultados de MRG por la RCI fueron EE para 1 paciente y NE para 1 paciente.

^cIncluye 3 pacientes con CBm que cumplieron los criterios de inclusión únicamente basándose en "No mejor que EE después de 9 meses de tratamiento con IVH". Los resultados de MRG por la EI fueron RP para 1 paciente y EP para 2 pacientes.

^dLos pacientes con CB localmente avanzado del estudio 1620 requirieron una biopsia para confirmar la respuesta completa.

^eBasado en estimaciones de Kaplan Meier.

Eficacia y estado de PD L1

Se observó actividad clínica independientemente del estado de expresión tumoral de PD L1.

CPNM

Se evaluó la eficacia y la seguridad de cemiplimab en el estudio 1624, un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, en comparación con la quimioterapia doble con platino en pacientes con CPNM localmente avanzado que no eran candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o con CPNM metastásico que presentaban expresión tumoral de PD-L1 ≥50% utilizando el ensayo PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Se inscribió a un total de 710 pacientes.

El estudio excluyó a pacientes con aberraciones tumorales genómicas en EGFR, ALK o ROS1, puntuación funcional ECOG (PS) ≥2, afecciones que requerían inmunodepresión sistémica, infección no controlada con hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, que nunca fueron fumadores o que padecieron una enfermedad autoinmunitaria que requirió tratamiento sistémico en los 2 años previos al tratamiento. Se permitió el tratamiento de las metástasis cerebrales y se podía inscribir a los pacientes si habían sido tratados adecuadamente y habían vuelto a los valores iniciales neurológicamente durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. No se requirió confirmación radiológica de estabilidad o respuesta.

La aleatorización se estratificó por histología (no escamoso frente a escamoso) y región geográfica (Europa, Asia o resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir cemiplimab 350 mg por vía intravenosa (i.v.) cada 3 semanas durante un máximo de 108 semanas o a elección del investigador de las siguientes pautas posológicas de quimioterapia con doble platino durante de 4 a 6 ciclos: paclitaxel + cisplatino o carboplatino; gemcitabina + cisplatino o carboplatino; o pemetrexed + cisplatino o carboplatino seguido de mantenimiento opcional con pemetrexed (esta pauta no se recomendó para pacientes con CPNM escamoso).

El tratamiento con cemiplimab continuó hasta la enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta las 108 semanas. A los pacientes que presentaron enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1 según la evaluación del comité de revisión independiente (CRI) en tratamiento con cemiplimab se les permitió continuar con el tratamiento con cemiplimab con una adición de 4 ciclos de quimioterapia específica para histología hasta que se observó una progresión posterior. A los pacientes que presentaron enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1 según la evaluación del CRI durante el tratamiento con quimioterapia se les permitió recibir tratamiento con cemiplimab hasta una progresión posterior, toxicidad inaceptable o hasta



las 108 semanas. De los 203 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia que presentaban progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según la evaluación del CRI, 150 (73,9%) pacientes pasaron al tratamiento con cemiplimab. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del CRI desconocedor de la asignación mediante RECIST 1.1. Una variable secundaria principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO).

Entre los 710 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 63 años (un 45% tenían 65 años o más), 85% hombres, 86% blancos, una puntuación funcional ECOG de 0 y 1 en un 27% y un 73% respectivamente, y 12% con antecedentes de metástasis cerebral. Las características de la enfermedad fueron localmente avanzada (16%), metastásica (84%), escamosa (44%) y no escamosa (56%).

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes asignados al azar a cemiplimab en comparación con la quimioterapia.

Las variables de eficacia se presentan en la Tabla 5, Figura 1 y Figura 2.

Tabla 5. Variables de eficacia del estudio 1624 en carcinoma pulmonar no microcítico

Variables de eficacia	Cemiplimab 350 mg cada 3 semanas N=356	Quimioterapia N=354
Supervivencia global (SG)		
Número de muertes (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana en meses (IC del 95%) ^b	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio, HR) (IC del 95%) ^c	0,68 (0,53, 0,87)	
Valor de p ^c	0,0022	
Tasa de SG a los 12 meses (IC del 95%) ^b	70% (64, 75)	56% (49, 62)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de acontecimientos (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana en meses (IC del 95%) ^b	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio o, HR) (IC del 95%) ^c	0,59 (0,49, 0,72)	
Tasa de SLP a los 12 meses (IC del 95%) ^b	38% (32,44)	7% (4,11)

(continúa)

Variables de eficacia	Cemiplimab 350 mg cada 3 semanas N=356	Quimioterapia N=354
Tasa de respuesta objetiva (%)^e		
TRO (IC del 95%)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Tasa de respuesta completa (RC)	3,1	0,8
Tasa de respuesta parcial (RP)	33,4	19,8
Duración de la respuesta	N = 130 responden al tratamiento	N = 73 responden al tratamiento
Mediana (meses) ^b	21,0	6,0
Intervalo (meses)	(1,9+, 23,3+)	6,0 (1,3+, 16,5+)
Pacientes con DR observada ≥6 meses, %	69%	41%

+ : Respuesta en curso

^aMediana de la duración del seguimiento: Cemiplimab: 13,1 meses; Quimioterapia: 13,1 meses

^bBasado en estimaciones de Kaplan-Meier

^cBasado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales

^dBasado en un valor de p bilateral

^eBasado en el intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la SG

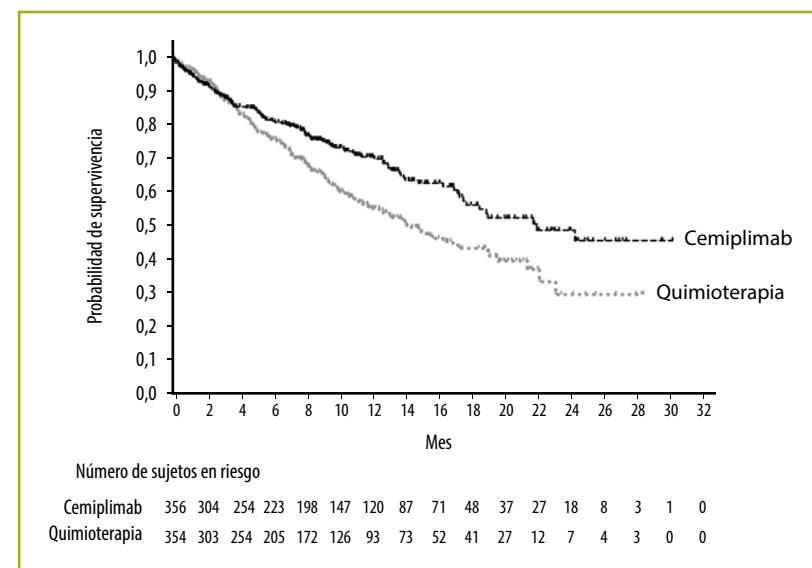
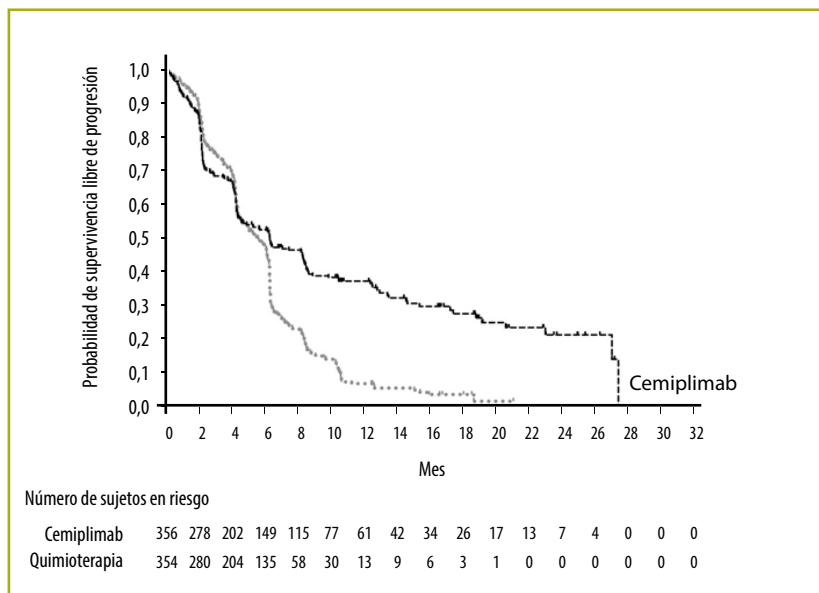


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la SLP



Pacientes de edad avanzada

De los 816 pacientes tratados con cemiplimab en estudios clínicos, un 45,8% (374/816) eran menores de 65 años, un 31,9% (260/816) tenían entre 65 y menos de 75 años y un 22,3% (182/816) tenían 75 años o más.

No se observaron diferencias generales en eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de acontecimientos adversos graves e interrupciones debido a acontecimientos adversos en pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cemiplimab en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de todas las enfermedades incluidas en la categoría de neoplasias malignas, excepto las del tejido hematopoyético y el tejido linfoide (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”. Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (SmPC) se actualizará cuando sea necesario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los datos de concentración de 1062 pacientes con varios tumores sólidos que recibieron cemiplimab se combinaron en un análisis FC de la población.

A 350 mg Q3W, las concentraciones medias de cemiplimab en estado estacionario oscilaron entre una C_{\min} de 61 mg/l y una concentración al final de la perfusión (C_{\max}) de 171 mg/l. La exposición en estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 4 meses de tratamiento.

En pacientes con CCCE, la exposición al cemiplimab en estado estacionario es similar a 350 mg Q3W (N=53) y a 3 mg/kg Q2W (N=135).

Absorción

Cemiplimab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, es completamente biodisponible.

Distribución

Cemiplimab se distribuye principalmente por el sistema circulatorio con un volumen de distribución en estado estacionario (V_{deq}) de 5,3 litros. La mediana de la T_{\max} se produce al final de la perfusión de 30 minutos.

Biotransformación

Dado que cemiplimab es una proteína, no se han llevado a cabo estudios específicos sobre el metabolismo. Lo previsible es que cemiplimab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

El aclaramiento de cemiplimab es lineal en las dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas. El aclaramiento de cemiplimab después de la primera dosis es de aproximadamente 0,29 l/día. El aclaramiento total disminuye aproximadamente un 29% con el paso del tiempo, lo que da lugar a un



aclaramiento en estado estacionario (CL_{eq}) de 0,20 l/día; no se consideró que la disminución en el CL resultara clínicamente significativa. La semivida en el intervalo de administración de la dosis en situación de equilibrio es de 20,3 días.

Linealidad/No linealidad

Con las pautas de administración de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas, la farmacocinética de cemiplimab fue lineal y proporcional a la dosis, lo que indicó la saturación de la vía sistémica de aclaramiento mediada por la diana.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético (FC) de la población mostró que los siguientes factores no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la exposición de cemiplimab: edad, sexo, peso corporal, raza, tipo de cáncer, nivel de albúmina, insuficiencia renal e insuficiencia hepática de leve a moderada.

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal en la exposición de cemiplimab mediante un análisis FC de la población en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} de 60 ml/min a 89 ml/min; n = 396), moderada (CL_{cr} de 30 ml/min a 59 ml/min; n = 166) o grave (CL_{cr} de 15 a 29 ml/min; n = 7). No se observaron diferencias significativas en la exposición de cemiplimab entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con un funcionamiento renal normal. No se ha estudiado cemiplimab en pacientes con CL_{cr} <21 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la exposición de cemiplimab mediante un análisis FC de la población en pacientes con insuficiencia hepática leve (n = 22) (bilirrubina total [BT] superior a entre 1,0 y 1,5 veces el límite superior normal [LSN] y cualquier aspartato transaminasa [AST]) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n = 3) (bilirrubina total >1,5 veces el LSN hasta 3,0 veces el LSN) y cualquier AST; no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición de cemiplimab en comparación con los pacientes con una función hepática normal. Cemiplimab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave como para realizar recomendaciones de administración de dosis (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar la posible carcinogenicidad o genotoxicidad de cemiplimab.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con cemiplimab (ver sección 4.6). Como se notificado en las publicaciones, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 desempeña un papel en el mantenimiento del embarazo al mantener la tolerancia inmunológica y los estudios han demostrado que el bloqueo del receptor PD-1 produce una interrupción temprana del embarazo. Se ha demostrado en ratones y monos el aumento del aborto espontáneo y/o la reabsorción en animales con expresión restringida de PD-L1 (*knock-out* o anticuerpos monoclonales anti-PD 1/PD-L1). Estas especies animales tienen una interfaz materno-fetal similar a la de los humanos.

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. Periodo 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: 10 mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2022

Representante Local: sanofi-aventis, S.A. C/ Josep Pla, 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 10 ml (CN: 726298). 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 $\geq 50\%$ 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.



INDICACIONES
TERAPÉUTICAS

POSOLOGÍA

SEGURIDAD

PROPIEDADES
FARMACOLÓGICAS

DATOS
FARMACÉUTICOS



sanofi