

## DATOS SOBRESALIENTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Los siguientes datos sobresalientes no incluyen toda la información necesaria para usar LIBTAYO de manera segura y efectiva. Vea la información de prescripción completa de LIBTAYO.

**LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc) en inyección, para uso intravenoso**  
**Aprobación inicial en los EE.UU.: 2018**

### CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES

Indicaciones y Uso (1.2, 1.3)	02/2021
Dosis y Administración (2.1)	02/2021
Dosis y Administración (2.3)	11/2020
Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3)	11/2020
Advertencias y Precauciones (5.2)	02/2021

### INDICACIONES Y USO

LIBTAYO es un anticuerpo bloqueador del receptor 1 (PD-1) de muerte programada indicado:

#### Carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC, por sus siglas en inglés)

- para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo metastásico (mCSCC, por sus siglas en inglés) o CSCC localmente avanzado (laCSCC, por sus siglas en inglés) que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa. (1.1)

#### Carcinoma de células basales (BCC, por sus siglas en inglés)

- para el tratamiento de pacientes con BCC localmente avanzado (laBCC) previamente tratado con un inhibidor de la vía hedgehog o en los que un inhibidor de la vía hedgehog no es apropiado. (1.2)
- para el tratamiento de pacientes con BCC metastásico (mBCC, por sus siglas en inglés) previamente tratado con un inhibidor de la vía hedgehog o en los que un inhibidor de la vía hedgehog no es apropiado<sup>1</sup>. (1.2)

<sup>1</sup>La indicación para mBCC está aprobada mediante una aprobación acelerada a base de la tasa de respuesta del tumor y la durabilidad de la respuesta. La continuación de la aprobación para mBCC puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico.

#### Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)

- para el tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC cuyos tumores tienen una expresión de PD-L1 alta [Puntaje de Proporción del Tumor (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 50\%$ ] según determinado por un análisis aprobado por la FDA, sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1 y está:
  - localmente avanzado y los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica ni quimiorradiación definitiva o
  - metastásica. (1.3, 2.1)

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de LIBTAYO es 350 mg en infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. (2.2)

## FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Inyección: solución de 350 mg/7 mL (50 mg/mL) en un vial de dosis única. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario (5.1)
  - Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido, incluidas las siguientes: neumonitis mediada por el sistema inmunitario, colitis mediada por el sistema inmunitario, hepatitis mediada por el sistema inmunitario, endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario, reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunitario, nefritis e insuficiencia renal mediadas por el sistema inmunitario y rechazo de trasplante de órgano sólido.
  - Debe darse seguimiento para la identificación temprana y manejo. Deben evaluarse las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea desde el inicio y periódicamente durante el tratamiento.
  - Debe suspenderse o discontinuarse de manera permanente LIBTAYO tomando en cuenta la severidad de la reacción. (2.3)
- Reacciones relacionadas con la infusión: Debe interrumpirse, reducir la velocidad de infusión o discontinuarse de manera permanente tomando en cuenta la severidad de la reacción. (2.3, 5.2)
- Complicaciones de trasplante de células madre hematopoyético alogénico (HSCT, por sus siglas en inglés): Complicaciones mortales y graves de otro tipo pueden ocurrir en pacientes que reciben HSCT alogénicos antes o después de recibir tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. (5.3)
- Toxicidad embriofetal: Puede ocurrir daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial al feto y el uso de anticoncepción eficaz. (5.4, 8.1, 8.3)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 15\%$ ) fueron dolor musculoesquelético, cansancio, erupción y diarrea. Las anomalías de laboratorio Grado 3-4 ( $\geq 2\%$ ) más comunes fueron linfopenia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de aspartato aminotransferasa, anemia e hiperpotasemia. (6.1)

**Para notificar la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, contacte a Regeneron a 1-877-542-8296 ó a la FDA al 1-800-FDA-1088 ó [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Debe advertirse a no amamantar. (8.2)

**Vea 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del Medicamento.**

Revisado: 02/2021

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Carcinoma de células escamosas cutáneo
- 1.2 Carcinoma de células basales
- 1.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección del paciente en NSCLC
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificaciones de la dosis para reacciones adversas
- 2.4 Preparación y administración

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones adversas graves y mortales mediadas por el sistema inmunitario
- 5.2 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.3 Complicaciones de HSCT alogénico
- 5.4 Toxicidad embriofetal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de estudios clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC)
- 14.2 Carcinoma de células basales (BCC)
- 14.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

\*No están incluidas secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Carcinoma de células escamosas cutáneo

LIBTAYO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo metastásico (mCSCC) o CSCC localmente avanzado (laCSCC) que no son candidatos para cirugía curativa ni radiación curativa.

#### 1.2 Carcinoma de células basales

LIBTAYO está indicado para el tratamiento de pacientes:

- con carcinoma de células basales localmente avanzado (laBCC) previamente tratado con un inhibidor de la vía hedgehog o en los cuales un inhibidor de la vía hedgehog no es apropiado.
- con BCC metastásico (mBCC) previamente tratado con un inhibidor de la vía

hedgehog o en los cuales un inhibidor de la vía hedgehog no es apropiado. La indicación en mBCC se ha aprobado mediante una aprobación acelerada a base de la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta. La continuación de la aprobación para la indicación de mBCC puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico.

### 1.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas

LIBTAYO está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) cuyos tumores tienen una expresión de PD-L1 alta [Puntaje de Proporción del Tumor (TPS)  $\geq$  50%] según determinado por un análisis aprobado por la FDA [vea Dosis y Administración (2.1)], sin aberraciones en EGFR, ALK ni ROS1, y están:

- localmente avanzados y los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica ni quimiorradiación definitiva o
- metastásicos.

## 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Selección del paciente en NSCLC

Para el tratamiento con LIBTAYO, deben seleccionarse pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico basado en la expresión de PD-L1 en las células tumorales [vea Estudios clínicos (14.3)].

Puede encontrarse información acerca de los análisis aprobados por la FDA para la detección de la expresión de PD-L1 disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

### 2.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada de LIBTAYO es 350 mg administrados en infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta tanto ocurra progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### 2.3 Modificación de la dosis para reacciones adversas

La reducción de la dosis de LIBTAYO no está recomendada. En general, debe suspenderse LIBTAYO en caso de reacciones adversas severas (Grado 3) mediadas por el sistema inmunitario. Debe discontinuarse LIBTAYO de manera permanente en caso de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario que atentan contra la vida (Grado 4), reacciones mediadas por el sistema inmunitario severas y recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento sistémico con inmunosupresores o de no poderse reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos del equivalente de prednisona diarios dentro de 12 semanas del inicio de esteroides.

Las modificaciones de dosis de LIBTAYO en caso de reacciones adversas que requieren un manejo distinto de estas guías generales se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas**

Reacción adversa	Severidad <sup>a</sup>	Modificación de dosis
<b>Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario [vea Advertencias y Precauciones (5.1)]</b>		
Neumonitis	Grado 2	Suspender <sup>b</sup>
	Grados 3 ó 4	Descontinuación permanente
Colitis	Grados 2 ó 3	Suspender <sup>b</sup>
	Grado 4	Descontinuación permanente
Hepatitis sin evidencia de afectación tumoral en el hígado	Aumento de AST o ALT mayor de 3 y hasta 8 veces el ULN o aumento de bilirrubina total mayor de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender <sup>b</sup>
	Aumento de AST o ALT mayor de 3 y hasta 8 veces el ULN o aumento de bilirrubina total mayor de 3 veces el ULN	Descontinuación permanente
Hepatitis con evidencia de afectación tumoral en el hígado <sup>c</sup>	AST o ALT inicial es más de 1 vez y hasta 3 veces el ULN y aumentos mayores de 5 veces y hasta 10 veces el ULN o AST	Suspender <sup>b</sup>
	ALT inicial es mayor de 3 veces y hasta 5 veces el ULN y aumentos mayores de 8 veces y hasta 10 veces el ULN	
	Aumento de AST o ALT mayores de 10 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total mayores de 3 veces el ULN	Descontinuación permanente
Endocrinopatías	Grados 3 ó 4	Suspensión hasta lograr estabilidad clínica o discontinuar de forma permanente dependiendo de la severidad
Nefritis con insuficiencia renal	Aumento de creatinina en sangre Grado 2 ó 3	Suspender <sup>b</sup>
	Aumento de creatinina Grado 4	Descontinuación permanente

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas**

Reacción adversa	Severidad <sup>a</sup>	Modificación de dosis
Afectaciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender <sup>b</sup>
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Descontinuación permanente
Miocarditis	Grado 2, 3 ó 4	Descontinuación permanente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender <sup>b</sup>
	Grado 3 ó 4	Descontinuación permanente
<b>Otras reacciones adversas</b>		
Reacciones relacionadas con la infusión [vea Advertencias y Precauciones (5.2)]	Grado 1 ó 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 ó 4	Descontinuación permanente

ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, ULN=límite superior del valor normal, SJS=Síndrome de Stevens-Johnson, TEN=necrólisis epidérmica tóxica, DRESS=erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

<sup>a</sup> Basado en el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versión 4.0

<sup>b</sup> Reinicie en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) luego de una reducción gradual de los corticosteroides. Descontinuar permanentemente de no ocurrir resolución completa o parcial en el lapso de 12 semanas del inicio de esteroides o de no haber podido reducir el uso de prednisona a menos de 10 mg al día (o su equivalente) en el lapso de 12 semanas del inicio de esteroides.

<sup>c</sup> Si los niveles de AST y ALT se encuentran menos de o igual al ULN de inicio, LIBTAYO debe suspenderse o discontinuarse permanentemente según las recomendaciones para hepatitis sin afectación hepática.

### 2.4 Preparación y Administración

- Debe inspeccionarse visualmente por la posibilidad de partículas y decoloración antes de administrar. LIBTAYO es una solución transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido que puede contener cantidades traza de partículas translúcidas a blancas. Debe desecharse el vial si la solución está opaca, decolorada o contiene partículas extrañas que no sean cantidades traza de partículas translúcidas a blancas.

#### Preparación

- No agite.
- Retire 7 mL del vial y diluya con Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%, USP o Inyección de Dextrosa al 5%, USP para obtener una concentración final de entre 1 mg/mL a 20 mg/mL.
- Mezcle la solución diluida invirtiendo suavemente. No agite.
- Descarte la porción del producto medicinal no usado o material de desecho.

#### Almacenamiento de la solución de infusión

- Guarde a temperatura ambiente hasta 25°C (77°F) por no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión o a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) por no más de 24 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión.
- Permita que la solución diluida esté a temperatura ambiente antes de administrar.
- No congele.

#### Administración

- Administre en infusión intravenosa durante 30 minutos en una sonda intravenosa que contenga un filtro estéril en la línea o añadido de 0.2-micrones a 5-micrones.

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Inyección: solución de 350 mg/7 mL (50 mg/mL), transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido que puede contener cantidades traza de partículas translúcidas a blancas en un vial de dosis única.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario graves y mortales

LIBTAYO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se enlazan al receptor 1 de muerte programada (PD-1) o al ligando 1 de muerte programada (PD-L1), bloqueando así la vía de PD-1/PD-L1, y eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmunitaria, posiblemente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario. Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario importantes incluidas en Advertencias y Precauciones puede que no incluyan todas las posibles reacciones mediadas por el sistema inmunitario graves y mortales.

Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, por lo regular, se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden también manifestarse después de discontinuar los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Pueden ocurrir de manera simultánea reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario que afectan a más de un sistema del cuerpo.

Es esencial la identificación y el manejo temprano de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario para asegurar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Deben vigilarse de manera minuciosa los síntomas y signos que pueden ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario subyacentes. Deben evaluarse las

enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea desde el inicio y de manera periódica durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, debe iniciarse una evaluación apropiada para excluir otras etiologías, como la infección. Debe iniciarse el manejo médico con rapidez, incluida una consulta con especialistas de ser apropiado.

Debe suspenderse o descontinuar de manera permanente LIBTAYO dependiendo de la severidad [vea *Dosis y Administración* (2.3)]. En general, si se requiere la interrupción o descontinuación de LIBTAYO, debe administrarse terapia de corticoesteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente) hasta lograr una mejora a Grado 1 o menor. Cuando se logre la mejora a Grado 1 o menor, debe iniciarse la descontinuación gradual del corticoesteroide y continuarla por al menos 1 mes. Debe considerarse la administración de otro inmunosupresor sistémico en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario no se controlen con el uso de corticoesteroides.

Más adelante se describen las guías para el manejo de toxicidad por reacciones adversas que no necesariamente requieren el uso de esteroides sistémicos (p.ej., endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

#### Neumonitis mediada por el sistema inmunitario

LIBTAYO puede causar neumonitis mediada por el sistema inmunitario. La definición de neumonitis mediada por el sistema inmunitario incluyó el uso requerido de corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es más alta en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Ocurrió neumonitis mediada por el sistema inmunitario en el 3.2% (26/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 4 (0.5%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis fue la causa de la descontinuación permanente de LIBTAYO en el 1.4% de los pacientes y la suspensión de LIBTAYO en el 2.1% de los pacientes.

Se requirieron corticoesteroides sistémicos en todos los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 58% de los 26 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió LIBTAYO debido a la neumonitis, 9 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas; de estos, 3/9 (33%) presentaron recurrencia de la neumonitis.

#### Colitis Inmunomediada

LIBTAYO puede causar colitis mediada por el sistema inmunitario. La definición de colitis inmunomediada incluyó el uso de corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología alternativa clara. El componente principal de la colitis mediada por el sistema inmunitario fue diarrea. Se ha informado infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por el sistema inmunitario refractaria a corticoesteroides tratados con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. En casos de colitis refractaria a corticoesteroides, debe considerarse volver a evaluar por la posibilidad de infección para excluir etiologías alternativas.

Ocurrió colitis mediada por el sistema inmunitario en el 2.2% (18/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (1.1%). La colitis fue la causa de la descontinuación permanente de LIBTAYO en el 0.4% de los pacientes y la suspensión de LIBTAYO en el 1.5% de los pacientes.

Se requirió el uso de corticoesteroides sistémicos en todos los pacientes con colitis. La colitis se resolvió en el 39% de los 18 pacientes. De los 12 pacientes en los cuales se suspendió LIBTAYO debido a colitis, 4 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas; de estos 3/4 (75%) presentaron recurrencia de la colitis.

#### Hepatitis mediada por el sistema inmunitario

LIBTAYO puede causar hepatitis mediada por el sistema inmunitario. La definición de hepatitis mediada por el sistema inmunitario incluyó el uso requerido de corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología alternativa clara.

Ocurrió hepatitis mediada por el sistema inmunitario en el 2% (16/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas mortales (0.1%), Grado 4 (0.1%), Grado 3 (1.4%) y Grado 2 (0.2%). La hepatitis fue la causa de la descontinuación permanente de LIBTAYO en el 1.2% de los pacientes y la suspensión de LIBTAYO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirió el uso de corticoesteroides sistémicos en todos los pacientes con hepatitis. El 19% (3/16) de estos pacientes requirió el uso de inmunosupresión adicional con micofenolato. La hepatitis se resolvió en el 50% de los 16 pacientes. De los 5 pacientes en los cuales se suspendió LIBTAYO debido a hepatitis, 3 pacientes reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas; de estos ninguno presentó recurrencia de la hepatitis.

#### Endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario

##### Insuficiencia suprarrenal

LIBTAYO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal Grado 2 o mayor, debe iniciarse tratamiento sintomático, incluido reemplazo hormonal según la indicación clínica. LIBTAYO debe suspenderse dependiendo de la severidad [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

Ocurrió insuficiencia suprarrenal en el 0.4% (3/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 3 (0.4%). La insuficiencia suprarrenal fue la causa de la descontinuación permanente de LIBTAYO en 1 (0.1%) paciente. No se suspendió LIBTAYO en ningún paciente a causa de insuficiencia suprarrenal. Se requirieron corticoesteroides sistémicos en todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal; de estos el 67% (2/3) permaneció en corticoesteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal no se había resuelto en ninguno de los pacientes al momento de la recopilación de datos.

##### Hipofisitis

LIBTAYO puede causar hipofisitis mediada por el sistema inmunitario. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto masivo, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Debe iniciarse reemplazo hormonal según indicación clínica. LIBTAYO debe suspenderse o descontinuar de manera permanente dependiendo de la severidad [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

Ocurrió hipofisitis en el 0.4% (3/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.1%). La hipofisitis fue la causa de descontinuación permanente de LIBTAYO en 1 (0.1%) paciente y la suspensión de LIBTAYO en 1 (0.1%) paciente. Se requirieron corticoesteroides sistémicos en el 67% (2/3) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis no se había resuelto en ninguno de

los pacientes al momento de la recopilación de datos.

##### Trastornos tiroideos

LIBTAYO puede causar trastornos tiroideos mediados por el sistema inmunitario. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatías. El hipotiroidismo puede ocurrir seguido del hipertiroidismo. Debe iniciarse el reemplazo hormonal o el manejo médico del hipertiroidismo según la indicación clínica. LIBTAYO debe suspenderse o descontinuar de forma permanente dependiendo de la severidad [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

**Tiroiditis:** Ocurrió tiroiditis en el 0.6% (5/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 2 (0.2%). Ningún paciente descontinuó LIBTAYO debido a la tiroiditis. La tiroiditis fue la causa de la suspensión de LIBTAYO en 1 paciente. No se requirió el uso de corticoesteroides sistémicos en ningún paciente con tiroiditis. La tiroiditis no se había resuelto en ningún paciente al momento de la recopilación de datos.

Además, se ha informado aumentos en la hormona estimulante de tiroides en sangre y disminución de la hormona estimulante de tiroides en sangre.

**Hipertiroidismo:** Ocurrió hipertiroidismo en el 3.2% (26/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 2 (0.9%). Ningún paciente descontinuó el tratamiento a causa del hipertiroidismo. El hipertiroidismo fue la causa de la suspensión de LIBTAYO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirió el uso de corticoesteroides sistémicos en el 3.8% (1/26) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 50% de los 26 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió LIBTAYO debido a hipertiroidismo, 2 pacientes reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas; de estos, ninguno presentó recurrencia del hipertiroidismo.

**Hipotiroidismo:** Ocurrió hipotiroidismo en el 7% (60/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 2 (6%). El hipotiroidismo fue la causa de la descontinuación permanente de LIBTAYO en 1 (0.1%) paciente. El hipotiroidismo fue la causa de la suspensión de LIBTAYO en el 1.1% de los pacientes.

No se requirió el uso de corticoesteroides sistémicos en ningún paciente con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 8.3% de los 60 pacientes. La mayor parte de los pacientes con hipotiroidismo requirió reemplazo hormonal de largo plazo.

De los 9 pacientes en los cuales se suspendió LIBTAYO debido al hipotiroidismo, 1 reinició LIBTAYO después de la mejora de los síntomas; 1 requirió terapia de reemplazo hormonal continua.

##### Diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética.

Debe darse seguimiento a los pacientes por la posibilidad de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Debe iniciarse tratamiento de insulina según indicación clínica. Debe suspenderse LIBTAYO dependiendo de la severidad [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

Ocurrió diabetes mellitus tipo 1 en el 0.1% (1/810) de los pacientes, incluidas reacciones adversas Grado 4 (0.1%). Ningún paciente descontinuó el tratamiento a causa de la diabetes mellitus tipo 1. La diabetes mellitus tipo 1 fue la causa de la suspensión de LIBTAYO en el 0.1% de los pacientes.

##### Nefritis mediada por el sistema inmunitario con insuficiencia renal

LIBTAYO puede causar nefritis mediada por el sistema inmunitario. La definición de nefritis mediada por el sistema inmunitario incluyó el uso requerido de corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología alternativa clara.

Ocurrió nefritis mediada por el sistema inmunitario en el 0.6% (5/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas mortales (0.1%), Grado 3 (0.1%) y Grado 2 (0.4%). La nefritis fue la causa de la descontinuación permanente de LIBTAYO en el 0.1% de los pacientes y la suspensión de LIBTAYO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirió el uso de corticoesteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis. La nefritis se resolvió en el 80% de los 5 pacientes. De los 3 pacientes en los cuales se suspendió LIBTAYO debido a la nefritis, 2 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas; de estos ninguno presentó recurrencia de la nefritis.

##### Reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunitario

LIBTAYO puede causar erupción o dermatitis mediada por el sistema inmunitario. La definición de reacción dermatológica mediada por el sistema inmunitario incluyó el uso requerido de corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología alternativa clara. Ha ocurrido dermatitis exfoliativa, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) y erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) con el uso de anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. El uso de emolientes y/o corticoesteroides tópicos puede ser adecuado para tratar las erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Debe suspenderse o descontinuar permanentemente el uso de LIBTAYO dependiendo de la severidad [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

Ocurrieron reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunitario en el 1.6% (13/810) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas reacciones adversas Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (0.6%). Las reacciones adversas dermatológicas fueron la causa de la descontinuación permanente de LIBTAYO en el 0.1% de los pacientes y la suspensión de LIBTAYO en el 1.4% de los pacientes.

Se requirió el uso de corticoesteroides sistémicos en todos los pacientes con reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunitario. Las reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunitario se resolvieron en el 69% de los 13 pacientes. De los 11 pacientes en los cuales se suspendió LIBTAYO debido a reacción adversa dermatológica, 7 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas; de estos el 43% (3/7) presentó recurrencia de la reacción adversa dermatológica.

##### Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

Ocurrieron las siguientes reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario de significado clínico con una incidencia < 1% en 810 pacientes que recibieron LIBTAYO o fueron informadas con el uso de anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han informado casos graves o mortales en algunas de estas reacciones adversas.

##### Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico / miastenia

grave (incluidas exacerbaciones), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmunitaria

**Oculares:** Uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de deterioros visuales que incluyen ceguera. De ocurrir uveítis en combinación con otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, debe considerarse un síndrome similar al Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida visual permanente.

**Gastrointestinales:** Pancreatitis que incluye aumento de los niveles de amilasa y lipasa sérica, gastritis, duodenitis, estomatitis

**Tejido musculoesquelético y conectivo:** Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y las secuelas asociadas, incluidos insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática

**Endocrinas:** Hipoparatiroidismo

**Otras (Hematológicas/Inmunitarias):** Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órgano sólido

## 5.2 Reacciones relacionadas con la infusión

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión graves (Grado 3) en el 0.1% de los pacientes que recibieron LIBTAYO como agente único. Debe vigilarse a los pacientes por la posibilidad de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Los síntomas más comunes de reacciones relacionadas con la infusión fueron náusea, pirexia, erupción y disnea.

Debe interrumpirse o reducirse la velocidad de la infusión o discontinuar permanentemente LIBTAYO tomando en cuenta la severidad de la reacción [vea Dosis y Administración (2.3)].

## 5.3 Complicaciones del HSCT alogénico

Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras graves en pacientes que reciben trasplantes de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT) antes o después de recibir tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con trasplantes incluyen enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD, por sus siglas en inglés) después del acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere el uso de esteroides (sin haberse identificado una causa infecciosa). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la intervención terapéutica entre un bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Los pacientes deben ser vigilados minuciosamente por la posible evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenidos con prontitud. Debe considerarse el beneficio contra el riesgo del tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

## 5.4 Toxicidad embriofetal

A base de su mecanismo de acción, LIBTAYO puede causar daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede ocasionar un aumento en el riesgo de rechazo mediado por el sistema inmunitario del feto en desarrollo y causar muerte fetal. Debe advertirse a la mujer del riesgo potencial al feto. Debe aconsejarse a las mujeres con potencial reproductivo a usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LIBTAYO y durante al menos 4 meses después de la última dosis [vea Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra sección de la etiqueta.

- Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario graves y mortales [vea Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Reacciones relacionadas con la infusión [vea Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Complicaciones de HSCT alogénicos HSCT [vea Advertencias y Precauciones (5.3)]

### 6.1 Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variadas, la incidencia de reacciones adversas observada en los estudios clínicos de un medicamento no puede compararse directamente con la incidencia de los estudios clínicos de otros medicamentos y puede que no refleje la incidencia observada en la práctica.

Los datos descritos en Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a LIBTAYO como agente único en 810 pacientes en tres estudios de etiqueta abierta, de una sola rama, de múltiples cohortes (Estudio 1423, Estudio 1540 y Estudio 1620), y un estudio de etiqueta abierta, aleatorio, multicéntrico (Estudio 1624). Estos estudios incluyeron 219 pacientes con CSCC avanzado (Estudios 1540 y 1423), 132 pacientes con BCC avanzado (Estudio 1620), 355 pacientes con NSCLC (Estudio 1624) y 104 pacientes con otros tumores sólidos avanzados (Estudio 1423). LIBTAYO fue administrado por la vía intravenosa en dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas (n=235), 350 mg cada 3 semanas (n=543) u otras dosis (n=32; 1 mg/kg cada 2 semanas, 10 mg/kg cada 2 semanas, 200 mg cada 2 semanas). Entre los 810 pacientes, el 57% estuvo expuesto por  $\geq 6$  meses y el 25% estuvo expuesto por  $\geq 12$  meses. En esta población para análisis de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes ( $\geq 15\%$ ) fueron dolor musculoesquelético, cansancio, erupción y diarrea. Las anomalías de laboratorio más comunes Grado 3-4 ( $\geq 2\%$ ) fueron linfopenia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento en aspartato aminotransferasa, anemia e hiperpotasemia.

#### Carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC)

La seguridad de LIBTAYO fue evaluada en 219 pacientes con CSCC avanzado (enfermedad metastásica o localmente avanzada) en el Estudio 1423 y el Estudio 1540 [vea Estudios clínicos (14.1)]. De estos 219 pacientes, 131 padecían de mCSCC (nodular o distante) y 88 padecían de laCSCC. Los pacientes recibieron LIBTAYO en dosis de 1 mg/kg de cada 2 semanas (n=1), 3 mg/kg cada 2 semanas (n=162) o 350 mg cada 3 semanas (n=56) en infusión intravenosa hasta que ocurriera progreso de la enfermedad, toxicidad inaceptable o terminación del tratamiento planeado. La mediana de la duración de la exposición fue 38 semanas (2 semanas a 110 semanas).

Las características de la población para análisis de seguridad fueron: edad promedio de 72 años (38 a 96 años), el 83% varones, el 96% de raza blanca y un puntaje de rendimiento (PS, por sus siglas en inglés) del European Cooperative Oncology Group de 0 (44%) y 1 (56%).

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes fueron neumonitis, celulitis, sepsia y neumonía.

Ocurrió la discontinuación permanente a causa de reacción adversa en el 8% de los pacientes. Las

reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente fueron neumonitis, tos, neumonía, encefalitis, meningitis aséptica, hepatitis, artralgia, debilidad muscular, dolor de cuello, necrosis del tejido blando, síndrome de dolor regional complejo, letargo, psoriasis, erupción maculopapular, proctitis y estado de confusión.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron cansancio, erupción, diarrea, dolor musculoesquelético y náusea. Las reacciones adversas más comunes Grado 3 ó 4 ( $\geq 2\%$ ) fueron celulitis, anemia, hipertensión, neumonía, dolor musculoesquelético, cansancio, neumonitis, sepsia, infección cutánea e hipercalcemia. Las anomalías relacionadas con el empeoramiento de pruebas de laboratorio más comunes ( $\geq 4\%$ ) Grado 3 ó 4 en comparación con el inicio fueron linfopenia, anemia, hiponatremia e hipofosfatemia.

En la Tabla 2 se incluye un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y la Tabla 3 incluye un resumen de las anomalías relacionadas con el empeoramiento de pruebas de laboratorio Grado 3 ó 4 en comparación con el inicio en  $\geq 1\%$  de los pacientes que recibieron LIBTAYO.

**Tabla 2: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CSCC avanzado que recibieron LIBTAYO en el Estudio 1423 y el Estudio 1540**

Reacciones adversas	LIBTAYO N = 219	
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %
<b>Generales y área de administración</b>		
Cansancio <sup>a</sup>	34	3
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>b</sup>	31	1
Prurito <sup>c</sup>	18	0
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>d</sup>	25	0.5
Náusea	21	0
Estreñimiento	13	0.5
Vómitos	10	0.5
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	24	3
Artralgia	11	1
<b>Respiratorias</b>		
Tos <sup>f</sup>	14	0
<b>Hematológicas</b>		
Anemia	11	4
<b>Endocrinas</b>		
Hipotiroidismo	10	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	10	0

La gradación de la toxicidad sigue los criterios del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v.4.03

- a Término compuesto incluye cansancio y astenia
- b Término compuesto incluye erupción, erupción maculopapular, eritema, dermatitis, dermatitis bullosa, erupción generalizada, pénfigo, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica, erupción por medicamentos, psoriasis y reacción cutánea
- c Término compuesto incluye prurito y prurito alérgico
- d Término compuesto incluye diarrea y colitis
- e Término compuesto incluye dolor de espalda, dolor de las extremidades, mialgia, dolor musculoesquelético y dolor de cuello
- f Término compuesto incluye tos y síndrome de tos por afección de las vías respiratorias superiores

**Tabla 3: Empeoramiento de anomalías de laboratorio Grado 3 ó 4 en comparación con el inicio en  $\geq 1\%$  de los pacientes con CSCC avanzado que recibieron LIBTAYO en el Estudio 1423 y el Estudio 1540**

Anomalía de laboratorio	Grado 3-4 (%) <sup>a</sup>
<b>Química</b>	
Aumento de aspartato aminotransferasa	2
Aumento de INR	2
<b>Hematología</b>	
Linfopenia	9
Anemia	5
<b>Electrolitos</b>	
Hiponatremia	5
Hipofosfatemia	4
Hipercalcemia	2

La gradación de la toxicidad sigue los criterios del NCI CTCAE v.4.03

- a Porcentos se basan en el número de pacientes con al menos 1 valor disponible posterior al inicio para dicho parámetro.

## Carcinoma de células basales (BCC)

La seguridad de LIBTAYO fue evaluada en 132 pacientes con BCC avanzado (mBCC N=48, laBCC N=84) en un estudio de etiqueta abierta, de rama única (Estudio 1620) [vea Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron 350 mg de LIBTAYO cada 3 semanas en infusión intravenosa por hasta 93 semanas o hasta que ocurriera progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de duración de la exposición fue 42 semanas (rango: 2.1 semanas a 94 semanas).

Las características de la población para análisis de seguridad fueron: edad promedio de 68 años (38 a 90 años), el 67% varones, el 74% de raza blanca y puntaje de rendimiento ECOG (PS) de 0 (62%) y 1 (38%).

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 32% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en > 1.5% (al menos 2 pacientes) fueron infección del tracto urinario, colitis, lesión renal aguda, insuficiencia suprarrenal, anemia, neoplasma infectado y somnolencia. Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 1.5% de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluidas lesión renal aguda y caquexia.

Ocurrió la discontinuación permanente de LIBTAYO a causa de una reacción adversa en el 13% de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente de LIBTAYO en > 1.5% (al menos 2 pacientes) fueron colitis y deterioro de la salud física general.

Fue necesario retrasar la dosis de LIBTAYO a causa de una reacción adversa en el 34% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron retraso de la dosis en > 2% de los pacientes incluyeron aumento de creatinina en sangre, diarrea, colitis, cansancio, dolor de cabeza, neumonitis e infección del tracto urinario.

Las reacciones adversas más comunes informadas en al menos el 15% de los pacientes fueron cansancio, dolor musculoesquelético, diarrea, erupción, prurito e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas Grado 3 ó 4 más comunes (> 2%) fueron hipertensión, colitis, cansancio, infección del tracto urinario, neumonía, aumento de la presión arterial, hipopotasemia y deterioro visual. La anomalía relacionada con el empeoramiento de pruebas de laboratorio más común (> 3%) Grado 3 ó 4 en comparación con el inicio fue hiponatremia.

En la Tabla 4 se incluye un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y en la Tabla 5 un resumen de las anomalías relacionadas con el empeoramiento de pruebas de laboratorio Grado 3 ó 4 en comparación con el inicio en ≥ 1% de los pacientes que recibieron LIBTAYO.

**Tabla 4: Reacciones adversas en ≥ 10% de los pacientes con BCC avanzado que recibieron LIBTAYO en el Estudio 1620**

Reacciones adversas	LIBTAYO N = 132	
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %
<b>Trastornos generales y condiciones del área de administración</b>		
Cansancio <sup>a</sup>	49	3.8
<b>Trastornos de tejido musculoesquelético y conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	33	1.5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	25	0
Náusea	12	0.8
Estreñimiento	11	0.8
<b>Trastornos de tejidos cutáneos y subcutáneos</b>		
Erupción <sup>c</sup>	22	0.8
Prurito	20	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	15	0
Infección del tracto urinario	12	2.3
<b>Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	14	1.5
<b>Trastornos sanguíneos y sistema linfático</b>		
Anemia	13	0.8
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	12	1.5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Disnea <sup>e</sup>	11	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión <sup>f</sup>	11	4.5

La gradación de la toxicidad sigue los criterios del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v.4.03

<sup>a</sup> Término compuesto incluye cansancio, astenia y malestar general

<sup>b</sup> Término compuesto incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético y dolor vertebral

<sup>c</sup> Término compuesto incluye erupción maculopapular, erupción, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, erupción prurítica, dermatitis bullosa, eczema dishidrótico, pénfigo, erupción eritematosa y urticaria

<sup>d</sup> Término compuesto incluye infección del tracto respiratorio superior nasofaringitis, rinitis, sinusitis, faringitis, infección del tracto respiratorio e infección viral del tracto respiratorio superior

<sup>e</sup> Término compuesto incluye disnea y disnea por ejercicio

<sup>f</sup> Término compuesto incluye hipertensión y crisis hipertensiva

**Tabla 5: Empeoramiento de anomalías de laboratorio Grado 3 ó 4 en comparación con el inicio en ≥ 1% de los pacientes con BCC avanzado que recibieron LIBTAYO en el Estudio 1620**

Anomalía de laboratorio	Grado 3-4 (%) <sup>a</sup>
<b>Electrolitos</b>	
Hiponatremia	3.1
Hipopotasemia	1.5
<b>Coagulación</b>	
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado	2.3
<b>Hematología</b>	
Disminución del recuento linfocitario	2.3

La gradación de la toxicidad sigue los criterios del NCI CTCAE v.4.03

<sup>a</sup> Porcentos se basan en el número de pacientes con al menos 1 valor disponible posterior al inicio para dicho parámetro.

## Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La seguridad de LIBTAYO fue evaluada en 355 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico en el Estudio 1624 [vea Estudios clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron 350 mg de LIBTAYO cada 3 semanas (n=355) o la quimioterapia de elección del investigador (n=342), que consistió en paclitaxel más cisplatino o carboplatino; gemcitabina más cisplatino o carboplatino o pemetrexed más cisplatino o carboplatino seguido de mantenimiento opcional con pemetrexed. La mediana de la duración de la exposición fue 27.3 semanas (9 días a 115 semanas) en el grupo de LIBTAYO y 17.7 semanas (18 días a 86.7 semanas) en el grupo de la quimioterapia. En el grupo de LIBTAYO, el 54% de los pacientes estuvieron expuestos a LIBTAYO por ≥ 6 meses y el 22 % estuvieron expuestos por ≥ 12 meses.

Las características de la población para análisis de seguridad fueron: edad promedio de 63 años (31 a 79 años), el 44% de los pacientes tenía 65 años o más, el 88% varones, el 86% de raza blanca, el 82% padecía enfermedad metastásica y el 18% padecía de enfermedad localmente avanzada y puntaje de rendimiento ECOG (PS) de 0 (27%) y 1 (73%).

LIBTAYO fue permanentemente discontinuado a causa de reacciones adversas en el 6% de los pacientes; las reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente en al menos 2 pacientes fueron neumonitis, neumonía, derrame isquémico y aumento en aspartato aminotransferasa. Ocurrieron reacciones adversas graves en el 28% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron neumonía y neumonitis.

En la Tabla 6 se incluye un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y en la Tabla 7 un resumen de las anomalías de laboratorio Grado 3 ó 4 en pacientes que recibieron LIBTAYO.

**Tabla 6: Reacciones adversas en ≥ 10% de los pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que recibieron LIBTAYO en el Estudio 1624**

Reacciones adversas	LIBTAYO N=355		Quimioterapia N=342	
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	Cualquier grado %	Grados 3-4 %
<b>Trastornos de tejido musculoesquelético y conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>a</sup>	26	0.6	27	1.5
<b>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo</b>				
Erupción <sup>b</sup>	15	1.4	6	0
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>				
Anemia	15	3.4	50	16
<b>Trastornos generales y condiciones del área de administración</b>				
Cansancio <sup>c</sup>	14	1.1	26	2
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	12	0.6	18	0.3
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía <sup>d</sup>	11	5	12	5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos <sup>e</sup>	11	0	8	0.3

La gradación de la toxicidad sigue los criterios del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v.4.03

- a Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, artralgia, dolor de las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de pecho musculoesquelético, dolor óseo, mialgia, dolor de cuello, dolor vertebral y rigidez musculoesquelética
- b Erupción es un término compuesto que incluye erupción, dermatitis, urticaria, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa, erupción prurítica, psoriasis, dermatitis autoinmunitaria, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, erupción por medicamentos, eczema dishidrótrico, liquen plano y reacción cutánea
- c Cansancio es un término compuesto que incluye cansancio, astenia y malestar general
- d Neumonía es un término compuesto que incluye neumonía atípica, neumonía embólica, infección del tracto respiratorio inferior, absceso pulmonar, neumonía para-cancerosa, neumonía, neumonía bacteriana y neumonía por klebsiella
- e Tos es un término compuesto que incluye tos y tos productiva

**Tabla 7: Empeoramiento de anomalías de laboratorio Grado 3 ó 4 en comparación con el inicio en  $\geq 1\%$  de los pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que recibieron LIBTAYO en el Estudio 1624**

Anomalía de laboratorio	LIBTAYO N=355	Quimioterapia N=342
<b>Grados 3-4<sup>a</sup></b>		
<b>Químicas</b>		
Aumento de aspartato aminotransferasa	3.9	1.2
Aumento de alanina aminotransferasa	2.7	0.3
Aumento de fosfatasa alcalina	2.4	0.3
Aumento de bilirrubina sérica	2.1	0.3
Hipoalbuminemia	1.8	1.3
Aumento de creatinina	1.2	1.6
<b>Hematología</b>		
Linfopenia	7	9
Anemia	2.7	16
<b>Electrolitos</b>		
Hiponatremia	6	7
Hiperpotasemia	4.2	1.9
Hipocalcemia	3.9	3.4
Hipofosfatemia	2.4	4.1
Hipermagnesemia	2.1	1.6
Hipopotasemia	1.5	2.2
Hipercalemia	1.2	2.2

La gradación de la toxicidad sigue los criterios del NCI CTCAE v.4.03

- <sup>a</sup> Porcentos se basan en el número de pacientes con al menos 1 valor disponible posterior al inicio para dicho parámetro.

## 6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con otras proteínas terapéuticas, hay el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende grandemente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciado por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de la obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos contra cemiplimab-rwlc en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos de otros estudios clínicos o contra otros productos puede ser confuso.

Se analizaron los anticuerpos anti fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en 823 pacientes que recibieron LIBTAYO. La incidencia de ADA que emergen del tratamiento con cemiplimab-rwlc fue del 2.2% usando un inmunoensayo puente electroquimioluminiscente (ECL); el 0.4% fueron respuestas ADA persistentes. En los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra cemiplimab-rwlc, no hubo evidencia de alteración del perfil farmacocinético del cemiplimab-rwlc.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgo

A base del mecanismo de acción, LIBTAYO puede causar daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada [vea *Farmacología clínica* (12.1)]. No hay datos disponibles del uso de LIBTAYO en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede causar un aumento en el riesgo de rechazo mediado por el sistema inmunitario del feto en desarrollo y resultar en muerte fetal (vea Datos). Es un dato conocido que las inmunoglobulinas IgG4 humanas (IgG4) cruzan la placenta; por lo tanto, LIBTAYO tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Debe aconsejarse a las mujeres acerca del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de trasfondo estimado de defectos congénitos principales y de abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

## Datos

### Datos en animales

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con LIBTAYO para evaluar su efecto en la reproducción ni en el desarrollo fetal. Una función principal de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunitaria materna hacia el feto. En modelos murinos de embarazo, se ha demostrado que bloquear la señalización PD-L1 interrumpe la tolerancia al feto y causa un aumento de la pérdida fetal; por lo tanto, los riesgos potenciales de la administración de LIBTAYO durante el embarazo incluyen un aumento en la incidencia de abortos y natimortos. Según informado en la literatura, no ocurrieron malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-1/PD-L1 en las crías de estos animales; sin embargo, ocurrieron trastornos mediados por el sistema inmunitario en ratones con inactivación (*knockout*) de PD-1 y PD-L1. A base de su mecanismo de acción, la exposición fetal al cemiplimab-rwlc puede causar un aumento en el riesgo de desarrollo de trastornos mediados por el sistema inmunitario o alteración de la respuesta inmunitaria normal.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgo

No hay disponible información respecto a la presencia de cemiplimab-rwlc en la leche materna ni de sus efectos en el bebé amamantado ni en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños amamantados, debe aconsejarse a las mujeres a no lactar durante el tratamiento y por al menos 4 meses después de la última dosis de LIBTAYO.

## 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

### Prueba de embarazo

Debe verificarse la posibilidad de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar LIBTAYO [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

### Anticoncepción

LIBTAYO puede causar daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

### Mujeres

Debe aconsejarse a las mujeres con potencial reproductivo a usar un método de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con LIBTAYO y por al menos 4 meses después de la última dosis.

## 8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de LIBTAYO no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso geriátrico

De los 810 pacientes que recibieron LIBTAYO en estudios clínicos, el 32% tenía 65 años o más hasta 75 años y el 22% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 219 pacientes con mSCC o laCSCC que recibieron LIBTAYO en estudios clínicos, el 34% tenía 65 años o más hasta 75 años y el 41% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 132 pacientes con BCC que recibieron LIBTAYO en el Estudio 1620, el 27% tenía 65 años hasta 75 años, y el 32% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

## 11 DESCRIPCIÓN

Cemiplimab-rwlc es un anticuerpo bloqueador del receptor 1 de muerte programada (PD-1). Cemiplimab-rwlc es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humano recombinante que se enlaza a PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Cemiplimab-rwlc se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de una suspensión celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés). El peso molecular aproximado del cemiplimab-rwlc es 146 kDa.

LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) para uso en inyección intravenosa es una solución estéril, sin conservantes, transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido con un pH de 6. La solución puede contener cantidades traza de partículas translúcidas a blancas.

Cada vial contiene 350 mg de cemiplimab-rwlc. Cada mL contiene 50 mg de cemiplimab-rwlc, L-histidina (0.74 mg), L-histidina monohidrato (1.1 mg), sucrosa (50 mg), L-prolina (15 mg), Polisorbato 80 (2 mg) y agua para inyección, USP.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El enlace de los ligandos PD-1, PD-L1 y PD-L2 al receptor de PD-1 que se encuentra en las células T inhibe la proliferación de las células T y la producción de citocina. En algunos tumores, ocurre sobreexpresión de los ligandos PD-1, y la señalización mediante esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria de las células T activas de los tumores.

Cemiplimab-rwlc es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) humano recombinante que se enlaza a PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición mediada por la vía PD-1 de la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. En modelos de tumores en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad PD-1 produjo una disminución del crecimiento tumoral.

### 12.3 Farmacocinética

Se obtuvieron datos farmacocinéticos de cemiplimab-rwlc de 1062 pacientes con varios tipos de tumores sólidos en una población para análisis farmacocinéticos. La farmacocinética del cemiplimab-rwlc fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg de LIBTAYO administrados por la vía intravenosa cada 2 semanas.

En dosis de 350 mg cada 3 semanas, las concentraciones promedio de cemiplimab-rwlc (coeficiente de variación, CV%) en estado estacionario fluctuaron entre una concentración mínima de 61 mg/L (45%) y una concentración máxima de 171 mg/L (28%). Se alcanza una exposición en estado estacionario después de 4 meses de tratamiento.

En pacientes con CSCC, la exposición en estado estacionario de cemiplimab-rwlc en dosis de 350 mg cada 3 semanas fue comparable con la exposición a 3 mg/kg cada 2 semanas.

#### Distribución

El volumen de distribución de cemiplimab-rwlc en estado estacionario es 5.3 L (26%).

#### Eliminación

El aclaramiento (CV%) de cemiplimab-rwlc después de la primera dosis es 0.29 L/día (33%) y disminuye con el tiempo en un 29%, lo que resulta en un aclaramiento en estado estacionario (CL<sub>ss</sub>) (CV%) de 0.20 L/día (40%). La vida media de eliminación (CV%) en estado estacionario es 20.3 días (29%).

#### Poblaciones específicas

Los siguientes factores carecen de efecto clínico importante en la exposición de cemiplimab-rwlc: edad (27 a 96 años), sexo, peso corporal (31 a 172 kg), tipo de cáncer, nivel de albúmina (20 a 93 g/L), función renal (aclaramiento de creatinina determinado mediante Cockcroft-Gault 21 mL/min o mayor) y función hepática (bilirrubina total mayor de 1.0 veces hasta 3.0 veces el ULN). La raza [blanca (N=931), negra (N=47), asiática (N=21)] parece no tener efecto clínico importante en la exposición de cemiplimab-rwlc. LIBTAYO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial carcinógeno ni genotóxico de cemiplimab-rwlc.

En un estudio toxicológico de 3 meses de duración de repetición dosis en monos cynomolgus sexualmente maduros, no se observaron efectos relacionados con cemiplimab-rwlc en cuanto a los parámetros de fertilidad (ciclo menstrual, análisis de semen ni medidas testiculares) ni en los órganos reproductores de machos o hembras en dosis de hasta las dosis más altas estudiadas, 50 mg/kg/semana (aproximadamente 5.5 a 25.5 veces la exposición en humanos a base del AUC en dosis clínicas de 350 mg una vez cada 3 semanas).

### 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 aumentó la severidad de algunas infecciones y aumentó las respuestas inflamatorias. Los ratones con inactivación de PD-1 infectados con *M. tuberculosis* exhibieron una disminución marcada de la supervivencia en comparación con controles tipo salvaje, lo que se correlacionó con un aumento en la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias de estos animales. Los ratones con inactivación de PD-L1 y PD-1 y los ratones que recibieron anticuerpos bloqueadores de PD-L1 también han demostrado una disminución de la supervivencia después de una infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC)

La eficacia de LIBTAYO en 219 pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo metastásico (mCSCC) (nodular o distante) o CSCC localmente avanzado (laCSCC) que no eran candidatos para cirugía curativa o radiación curativa fue evaluada en dos estudios de etiqueta abierta, multicéntricos, no aleatorios, de múltiples cohortes: Estudio 1423 (NCT02383212) y Estudio 1540 (NCT02760498). Ambos estudios excluyeron a pacientes con: enfermedades auto inmunitarias que requirieron terapia sistémica con agentes inmunosupresores en el lapso de 5 años; antecedentes de trasplante de órgano sólido; tratamiento previo con anticuerpos bloqueadores de anti-PD-1/PD-L1 u otra terapia inhibitoria de puntos de control inmunitario; infección de VIH, hepatitis B o hepatitis C; o ECOG PS  $\geq 2$ .

Los pacientes recibieron LIBTAYO en dosis de 3 mg/kg intravenosos cada 2 semanas por hasta 48 semanas en el Estudio 1423 o hasta 96 semanas en el Estudio 1540. En una cohorte adicional del Estudio 1540, los pacientes recibieron dosis de 350 mg cada 3 semanas por hasta 54 semanas. El tratamiento se continuó hasta que ocurriera progreso de la enfermedad, toxicidad inaceptable o terminación del tratamiento planeado. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo cada 8 ó 9 semanas. La medición de los resultados de eficacia principal fue la confirmación de la incidencia de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), que se definió como respuesta completa (CR, por sus siglas en inglés), según evaluada por una revisión central independiente (ICR, por sus siglas en inglés) y una duración de respuesta (DOR, por sus siglas en inglés) evaluada por una ICR. En pacientes con mCSCC sin presentar lesiones diana visibles en el exterior, la ORR fue determinada por Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). En pacientes con lesiones diana visibles en el exterior (laCSCC y mCSCC), la ORR fue determinada por criterios de valoración compuestos que integraron evaluaciones ICR de datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografías médicas digitales (criterios de la OMS).

#### Estudio 1540

Entre los 193 pacientes con CSCC avanzado inscritos en el Estudio 1540 que recibieron LIBTAYO en dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas ó 350 mg cada tres semanas, 115 padecían de mCSCC y 78 padecían de laCSCC. La edad promedio fue 72 años (38 a 96 años); el 83% eran varones; el 97%

era de raza blanca; el 45% tenía puntaje ECOG PS 0 y el 55% tenía puntaje ECOG PS 1; el 34% recibió al menos una terapia sistémica contra el cáncer previa; el 90% recibió cirugía relacionada con cáncer previa y el 68% recibió radioterapia previa. Entre los pacientes con mCSCC, el 77% tenía metástasis distantes y el 23% solo tenía metástasis nodulares.

Para los pacientes que respondieron que se presentan en la Tabla 8 a continuación, la mediana del tiempo de respuesta fue 1.9 meses (rango 1.7 a 9.1 meses).

Los resultados de eficacia en pacientes que recibieron 3 mg/kg cada 2 semanas se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8: Resultados de eficacia del Estudio 1540 en CSCC: 3 mg/kg cada 2 semanas**

Criterios de valoración de eficacia <sup>a</sup>	CSCC Metastásico LIBTAYO 3 mg/kg cada 2 semanas	CSCC localmente avanzado LIBTAYO 3 mg/kg cada 2 semanas	CSCC combinado
	N = 59	N = 78	N = 137
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR)</b>			
ORR (95% IC)	49% (36, 63)	44% (32, 55)	46% (37, 55)
Respuesta completa (95% IC) <sup>b</sup>	17% (8, 29)	13% (6, 22)	15% (9, 22)
Respuesta parcial (95% IC)	32% (21, 46)	31% (21, 42)	31% (24, 40)
<b>Duración de respuesta (DOR)</b>			
Mediana de DOR en meses (rango)	NA (2.8 – 21.6+)	NA (1.9 – 24.2+)	NA (1.9 – 24.2+)
Pacientes con DOR observada $\geq 6$ meses, n (%) <sup>c</sup>	27 (93%)	23 (68%)	50 (79%)
Pacientes con DOR observada $\geq 12$ meses, n (%) <sup>c</sup>	22 (76%)	12 (35%)	34 (54%)

IC: intervalo de confianza; NA: No alcanzado; +: Denota en proceso en la última evaluación

<sup>a</sup> Mediana de la duración del seguimiento: mCSCC: 16.5 meses; laCSCC: 9.3 meses; CSCC combinado: 11.1 meses

<sup>b</sup> Solo incluye pacientes con sanación completa de la afectación cutánea previa; pacientes con laCSCC del Estudio 1540 con biopsia requerida para confirmar respuesta completa.

<sup>c</sup> El numerador incluye el número de pacientes cuya DOR observada alcanzó al menos los tiempos especificados de 6 ó 12 meses. Los pacientes que no tuvieron la oportunidad de alcanzar los tiempos especificados fueron incluidos en el denominador solamente.

#### Estudio 1540: 350 mg cada 3 semanas

En una cohorte adicional del Estudio 1540, 56 pacientes recibieron cemiplimab-rwlc en dosis de 350 mg por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 54 semanas. Con una mediana de duración de seguimiento de 8.0 meses, la ORR confirmada fue del 41% (95% IC: 28, 55), y el 65% de los respondedores tuvo una DOR  $\geq 6$  meses.

#### Estudio 1423

Entre los 26 pacientes con CSCC del Estudio 1423, 16 padecían de mCSCC y 10 padecían de laCSCC. La edad promedio fue 73 años (52 a 88 años); el 81% de los pacientes eran varones; el 92% de los pacientes eran de raza blanca; el puntaje ECOG PS fue 0 (38%) y 1 (62%); el 58% de los pacientes había recibido al menos 1 terapia sistémica contra el cáncer previa; el 92% de los pacientes había recibido cirugía relacionada con cáncer previa y el 81% había recibido radioterapia previa. Un paciente del grupo con mCSCC recibió dosis de 1 mg/kg. El restante recibió 3 mg/kg cada 2 semanas.

Con una mediana de duración de seguimiento de 13.3 meses, la ORR confirmada fue del 50% (95% IC: 30, 70); todas las respuestas fueron PR. La mediana del tiempo de respuesta fue 1.9 meses (rango: 1.7 a 7.3 meses) y el 85% de los respondedores tuvo una DOR  $\geq 6$  meses.

### 14.2 Carcinoma de células basales (BCC)

La eficacia de LIBTAYO fue evaluada en 112 pacientes con carcinoma de células basales (BCC) avanzado [localmente avanzado (laBCC) inoperable o metastásico (mBCC) (nodular o distante)] que habían progresado en la terapia con un inhibidor de la vía hedgehog (HHI), y no presentaron una respuesta objetiva después de 9 meses de recibir la terapia HHI o mostraron intolerancia a la terapia HHI previa, en el Estudio 1620 (NCT03132636), un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, no aleatorizado. El estudio excluyó a pacientes con los siguientes: enfermedad autoinmunitaria que requirieron terapia sistémica con agentes inmunosupresores en el lapso de 5 años; antecedentes de trasplante de órgano sólido; tratamiento previo con terapia anti-PD-1/PD-L1 u otra terapia inhibitoria de puntos de control inmunitario; infección de VIH, hepatitis B o hepatitis C o puntaje de rendimiento ECOG (PS)  $\geq 2$ .

Los pacientes recibieron LIBTAYO en dosis de 350 mg cada 3 semanas por hasta 93 semanas hasta que ocurriera progreso de la enfermedad, toxicidad inaceptable o terminación del tratamiento planeado. Las evaluaciones tumorales se llevaron a cabo cada 9 semanas durante las primeras 45 semanas de tratamiento y cada 12 semanas de ahí en adelante. Las mediciones de los resultados de eficacia principales fueron la confirmación de la incidencia de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR) según evaluadas por una revisión central independiente (ICR). En pacientes con mBCC sin lesiones diana visibles en el exterior, la ORR fue determinada mediante Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). En pacientes con lesiones diana visibles en el exterior (laBCC y mBCC), la ORR fue determinada por criterios de valoración compuestos que integraron evaluaciones ICR de datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografías médicas digitales (criterios de la OMS).

Un total de 112 pacientes con BCC avanzado fueron incluidos en el análisis de eficacia del Estudio 1620. De estos, el 25% tenía mBCC y el 75% tenía laBCC. En pacientes con laBCC, la edad promedio fue 70 años (42 a 89 años); el 67% eran varones; el 68% eran de raza blanca; el 61% tenía puntaje ECOG PS 0 y el 39% tenía puntaje ECOG PS 1; el 83% había recibido al menos 1 cirugía relacionada con cáncer previa y el 50% había recibido radioterapia. En pacientes con mBCC, la edad promedio fue 65.5 años (38 a 90 años); el 82% eran varones; el 79% eran de raza blanca; el 57% tenía puntaje ECOG PS 0 y el 43% tenía puntaje ECOG PS 1; el 82% había recibido al menos 1 cirugía relacionada con cáncer previa y el 61% había recibido radioterapia previa. Entre los pacientes con mBCC, el 32% solo tenía metástasis distantes, el 14% solo tenía enfermedad nodular y el 54% tenía tanto enfermedad distante como nodular.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 9. Para los pacientes respondedores, la mediana del tiempo de respuesta fue 3.2 meses (rango de 2.1 a 10.5 meses) para el grupo de mBCC y 4.2 meses (rango de 2.1 a 13.4 meses) para el grupo de laBCC.

**Tabla 9: Resultados de eficacia del Estudio 1620 en BCC**

Criterios de valoración de eficacia <sup>a</sup>	BCC metastásico N = 28	BCC localmente avanzado N = 84
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR)</b>		
ORR, n (%) (95% IC)	6 (21%) (8, 41)	24 (29%) (19, 40)
Respuesta completa, n (%)	0	5 (6%)
Respuesta parcial, n (%)	6 (21%)	19 (23%)
<b>Duración de la respuesta (DOR)</b>		
Mediana de la DOR en meses (rango)	NA (9.0 - 23.0+)	NA (2.1 - 21.4+)
Pacientes con DOR observada ≥ 6 meses, n (%)	6 (100%)	19 (79.2%)

IC: intervalo de confianza; NA: No alcanzado; +: Denota en proceso en la última evaluación

<sup>a</sup> Mediana de la duración del seguimiento: mBCC: 9.5 meses; laBCC: 15.1 meses

### 14.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La eficacia de LIBTAYO fue evaluada en el Estudio 1624 (NCT03088540), un estudio aleatorio, multicéntrico, de etiqueta abierta, controlado con un activo en el que se inscribieron 710 pacientes con NSCLC localmente avanzado que no eran candidatos para resección quirúrgica ni quimiorradiación definitiva, o con NSCLC metastásico.

Solo fueron elegibles pacientes cuyo tumor tenía una expresión PD-L1 alta [Puntaje de Proporción Tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) ≥ 50%] según determinado por un ensayo de inmunohistoquímica usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico.

Los pacientes fueron ineligibles si presentaban aberraciones tumorales genómicas en EGFR, ALK o ROS1; un padecimiento que requiriera inmunosupresión sistémica; enfermedad autoinmunitaria que requiriera terapia sistémica en el lapso de 2 años de tratamiento o que nunca hubiesen fumado. Los pacientes con antecedentes de metástasis cerebral eran elegibles si habían recibido tratamiento adecuado y la enfermedad había regresado a su inicio desde el punto de vista neurológico por al menos 2 semanas antes de la aleatorización.

La aleatorización fue estratificada mediante histología (no escamosa vs. escamosa) y región geográfica (Europa vs. Asia vs. el resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir LIBTAYO en dosis de 350 mg por vía intravenosa (IV) cada 3 semanas por hasta 108 semanas o un régimen quimioterapéutico de doble platino por 4 a 6 ciclos seguido de mantenimiento con pemetrexed opcional en pacientes con histología no escamosa que recibieron un régimen que contenía pemetrexed.

El tratamiento con LIBTAYO continuó hasta que se definiera el progreso de la enfermedad mediante RECIST 1.1, ocurriera toxicidad inaceptable o hasta 108 semanas. A los pacientes que presentaron progreso de la enfermedad según RECIST 1.1 evaluado por IRC que recibieron terapia con LIBTAYO, se les permitió continuar el tratamiento con LIBTAYO (por hasta 108 semanas adicionales) con la adición de 4 ciclos de quimioterapia específica para la histología hasta que ocurriera mayor progreso de la enfermedad. De los 203 pacientes aleatorizados a recibir quimioterapia con progreso de la enfermedad, según definido por RECIST 1.1 evaluados por IRC, 150 (74%) pacientes cruzaron a recibir tratamiento con LIBTAYO. La evaluación tumoral se llevó a cabo cada 9 semanas. Las mediciones de los resultados de eficacia principales fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia sin progreso de la enfermedad (PFS, por sus siglas en inglés). Una medición de resultado de eficacia adicional fue la incidencia de respuesta general (ORR).

Las características del análisis poblacional fueron: edad promedio de 63 años (rango: 31 a 84 años), el 45% tenía 65 años o más; el 85% eran varones; el 86% de raza blanca, el 11% asiáticos y el 0.6% de raza negra. El 9% era hispano o latino. El 27% tenía puntaje ECOG PS 0 y el 73% tenía ECOG PS 1; el 84% presentó enfermedad metastásica y el 16% presentó enfermedad en estadio IIIB o IIIC y no eran candidatos para resección quirúrgica ni quimiorradiación definitiva según la evaluación del investigador; el 56% presentó histología no escamosa y el 44% escamosa y el 12% presentó antecedentes de metástasis cerebral tratada al inicio.

El estudio demostró una mejora significativa desde el punto de vista estadístico en OS y PFS para los pacientes aleatorizados a recibir LIBTAYO en comparación con la quimioterapia.

Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 10 y la Figura 1.

**Tabla 10: Resultados de eficacia del Estudio 1624 en cáncer de pulmón de células no pequeñas**

Criterios de valoración	LIBTAYO N=356	Quimioterapia N=354
<b>Supervivencia general</b>		
Número de muertes (%)	108 (30)	141 (40)
Mediana en meses (95% IC) <sup>a</sup>	22.1 (17.7, NE)	14.3 (11.7, 19.2)
Cociente de riesgo (95% IC) <sup>b</sup>	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor p	0.0022	
<b>Supervivencia sin progreso según BICR</b>		
Número de eventos (%)	201 (57)	262 (74)
Mediana en meses (95% IC) <sup>a</sup>	6.2 (4.5, 8.3)	5.6 (4.5, 6.1)
Cociente de riesgo (95% IC) <sup>b</sup>	0.59 (0.49, 0.72)	
Valor p	<0.0001	
<b>Tasa de respuesta general según BICR (%)<sup>c</sup></b>		
ORR (95% IC)	37 (32, 42)	21 (17, 25)
Tasa de respuesta completa (CR)	3	1
Tasa de respuesta parcial (PR)	33	20
<b>Duración de la respuesta según BICR</b>		
Mediana en meses (rango)	21.0 (1.9+, 23.3+)	6.0 (1.3+, 16.5+)

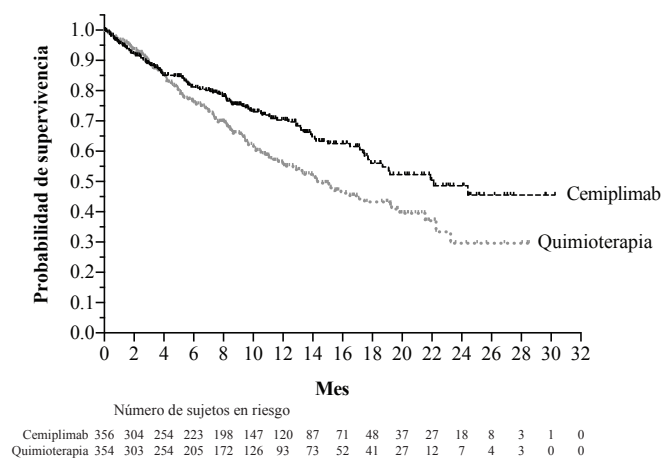
BICR: revisión central independiente cegada, IC: intervalo de confianza; NE: No evaluable; +: Respuesta en proceso

<sup>a</sup> Basado en el método de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado

<sup>c</sup> Intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para OS del Estudio 1624**



## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

LIBTAYO (cemiplimab-rwl) en inyección es una solución transparente a levemente opalescente, incolora a color amarillo pálido que puede contener cantidades traza de partículas translúcidas a blancas. Se suministra en un empaque que contiene un vial de dosis única de:

- 350 mg/7 mL (50 mg/mL) (NDC 61755-008-01)

Guarde en el refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) en su empaque original. Proteja de la luz. No congele ni agite.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente para que lea la etiqueta de pacientes aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

### Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

El paciente debe conocer que LIBTAYO puede causar reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, incluidas las siguientes [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*]:

- Neumonitis: Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato por los posibles signos o síntomas de neumonitis, incluidos el surgimiento o empeoramiento de síntomas de tos, dolor de pecho o falta de aliento.
- Colitis: Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato por los posibles signos o síntomas de colitis, incluidos diarrea, heces con sangre o mucosidad o dolor abdominal severo.
- Hepatitis: Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato por los posibles signos o síntomas de hepatitis.
- Endocrinopatías: Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato por los posibles signos o síntomas de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis o diabetes mellitus tipo 1.
- Nefritis: Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato por los posibles signos o síntomas de nefritis.



- Reacciones adversas dermatológicas: Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato si presenta una erupción nueva.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato por los posibles signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión [vea *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

#### Complicaciones de HSCT alogénico o rechazo de trasplante de órganos sólidos

Aconseje al paciente a comunicarse con su profesional de la salud de inmediato por los posibles signos o síntomas de complicaciones posteriores a un HSCT alogénico o rechazo de trasplantes de órganos sólidos [vea *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3)*].

#### Toxicidad embriofetal

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que LIBTAYO puede casuar daño al feto y a notificar a su profesional de la salud de saber o tener sospecha de embarazo [vea *Advertencias y Precauciones (5.4)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo a usar un método de anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por al menos 4 meses después de la última dosis de LIBTAYO [vea *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

#### Lactancia

Aconseje a las pacientes a no lactar mientras reciben LIBTAYO y por al menos 4 meses después de la última dosis [vea *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

## **REGENERON**

Manufacturado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

Licencia en los EE.UU. Núm. 1760

Mercadeado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591) y

sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807)

© 2021 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC.

Derechos reservados.

LIB.21.10.0011-10/21