

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LIBTAYO de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de LIBTAYO. LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc) inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosis y administración (2.2)	04/2024
Dosis y administración (2.4)	04/2024
Advertencias y precauciones (5.1)	03/2024

INDICACIONES Y USO

LIBTAYO es un anticuerpo que bloquea los receptores de muerte programada 1 (PD-1) indicado para:

Carcinoma escamocelular cutáneo (CECC)

- para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo metastásico (CECCm) o CECC localmente avanzado (CECCla) que no sean candidatos para cirugía curativa o radiación curativa. (1.1)

Carcinoma basocelular (CBC)

- para el tratamiento de pacientes con CBC metastásico o localmente avanzado (CBCm o CBCla) que hayan recibido tratamiento previamente con un inhibidor de la vía Hedgehog o para quienes no sea apropiado el uso de un inhibidor de la vía Hedgehog. (1.2)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

- en combinación con quimioterapia con platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) sin aberraciones en los genes EGFR, ALK o ROS1 y que:
 - sea localmente avanzado cuando los pacientes no sean candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva; o
 - sea metastásico. (1.3)
- como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP cuyos tumores tienen expresión alta de PD-L1 [puntuación de proporción tumoral (PPT) ≥ 50 %] determinada mediante una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), sin aberraciones en los genes EGFR, ALK o ROS1, y que:
 - sea localmente avanzado cuando los pacientes no sean candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva; o
 - sea metastásico. (1.3, 2.1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Administre LIBTAYO como una infusión intravenosa durante 30 minutos después de la dilución. (2.2)

- CECC y CBC: 350 mg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. (2.2)

- CPCNP: 350 mg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (2.2)

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 350 mg/7 ml (50 mg/ml), solución en un vial unidosis. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario (5.1)
 - Se pueden producir reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, que pueden ser graves o mortales, en cualquier tejido o sistema orgánico, 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 y disfunción renal mediadas por el sistema inmunitario, y rechazo a trasplante de órgano sólido.
 - Monitorear para una identificación y tratamiento precoces. Evalúe las enzimas hepáticas, creatinina y función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento.
 - Interrumpa o suspenda permanentemente LIBTAYO según la gravedad de la reacción. (2.3)
- Reacciones relacionadas con la infusión: interrumpa, disminuya la velocidad de infusión o suspenda permanentemente según la gravedad de la reacción. (2.3, 5.2)
- Complicaciones del trasplante de células madre hematopoyético (TCMH) alogénico: se pueden producir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un TCMH alogénico antes o después de recibir tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. (5.3)
- Toxicidad embrionaria-fetal: puede causar daños fetales. Informe a las mujeres con capacidad para procrear del posible riesgo para el feto y use métodos anticonceptivos eficaces. (5.4, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

LIBTAYO como monoterapia:

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15 %) son: fatiga, dolor osteomuscular, erupción cutánea, diarrea y anemia. (6.1)

LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15 %) son: alopecia, dolor osteomuscular, náuseas, fatiga, neuropatía periférica y disminución del apetito. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Regeneron al 1-877-542-8296 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: se aconseja no amamantar. (8.2)

Consulte en la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del medicamento.

Revisado: 04/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Carcinoma escamocelular cutáneo
- 1.2 Carcinoma basocelular
- 1.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes para CPCNP
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.4 Preparación y administración

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

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 del TCMH alogénico
- 5.4 Toxicidad embrionaria-fetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.6 Inmunogenia

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

13.2 Farmacología y/o toxicología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Carcinoma escamocelular cutáneo (CECC)

14.2 Carcinoma basocelular (CBC)

14.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

16 CÓMO SE SUMINISTRA/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Carcinoma escamocelular cutáneo

LIBTAYO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo metastásico (CECCm) o CECC localmente avanzado (CECCla) que no sean candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.

1.2 Carcinoma basocelular

LIBTAYO está indicado para el tratamiento de pacientes con CBC metastásico o localmente avanzado (CBCm o CBCla) que hayan recibido tratamiento previamente con un inhibidor de la vía Hedgehog o para quienes no sea apropiado el uso de un inhibidor de la vía Hedgehog.

1.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas

LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) sin aberraciones en los genes EGFR, ALK o ROS1 y que:

- sea localmente avanzado cuando los pacientes no sean candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva; o
- sea metastásico.

LIBTAYO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP cuyos tumores tienen una alta expresión de PD-L1 (puntuación de proporción tumoral [PPT] $\geq 50\%$), determinada por una prueba aprobada por la FDA (*consulte Dosis y administración [2.1]*), sin aberraciones en los genes EGFR, ALK o ROS1 y que:

- sea localmente avanzado cuando los pacientes no sean candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva; o
- sea metastásico.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes para CPCNP

Seleccione a pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado para el tratamiento con LIBTAYO como monoterapia sobre la base de la expresión de PD-L1 en las células tumorales (*consulte Estudios clínicos [14.3]*).

La información sobre pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la expresión de PD-L1 está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada

Carcinoma basocelular metastásico o localmente avanzado y carcinoma escamocelular cutáneo metastásico o localmente avanzado

La dosis recomendada de LIBTAYO es 350 mg administrados como una infusión intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La dosis recomendada de LIBTAYO es 350 mg administrados como una infusión intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Consulte la Información de prescripción de los medicamentos administrados en combinación con LIBTAYO para la información de dosis recomendada, según sea apropiado.

2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

No se recomienda ninguna reducción de dosis para LIBTAYO. En general, interrumpa LIBTAYO en caso de reacciones adversas graves (grado 3) mediadas por el sistema inmunitario. Suspenda permanentemente LIBTAYO en caso de reacciones adversas potencialmente mortales (grado 4) mediadas por el sistema inmunitario, reacciones recurrentes graves (grado 3) mediadas por el sistema inmunitario que requieran tratamiento inmunosupresor sistémico o la incapacidad para reducir la dosis de corticoesteroide a 10 mg o menos de equivalente a prednisona en los 12 meses siguientes de iniciar los esteroides.

En la Tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis de LIBTAYO en caso de reacciones adversas que requieran tratamiento diferente al de estas directrices generales.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas

Reacción Adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario (<i>consulte Advertencias y precauciones [5.1]</i>)		
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir ^b
	Grado 3 o 4	Suspender permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Interrumpir ^b
	Grado 4	Suspender permanentemente
Hepatitis sin afectación tumoral del hígado	Aumentos de los niveles de AST o ALT a más del tripe y hasta 8 veces el LSN o Aumentos de la bilirrubina total a más de 1.5 y hasta 3 veces el LSN	Interrumpir ^b
	Aumentos de los niveles de AST o ALT a más de 8 veces el LSN o Aumentos de la bilirrubina total a más de 3 veces el LSN	Suspender permanentemente

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas

Reacción Adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Hepatitis sin afectación tumoral del hígado ^c	Los niveles iniciales de AST o ALT son más de 1 y hasta 3 veces más que el LSN y aumentan a más de 5 y hasta 10 veces el LSN	Interrumpir ^b
	Los niveles iniciales de AST o ALT son más de 3 y hasta 5 veces más que el LSN y aumentan a más de 8 y hasta 10 veces el LSN	Interrumpir ^b
Endocrinopatías	Aumentos de los niveles de AST o ALT a más de 10 veces el LSN	Suspender permanentemente
	Aumentos de la bilirrubina total a más de 3 veces el LSN	Suspender permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Interrumpir hasta que esté clínicamente estable o suspender permanentemente según la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de grado 2 o 3 de los niveles de creatinina en sangre	Interrumpir ^b
	Aumento de grado 4 de los niveles de creatinina en sangre	Suspender permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, NET o EESSM	Interrumpir ^b
	Confirmación de SJS, NET o EESSM	Suspender permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Suspender permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Interrumpir ^b
	Grado 3 o 4	Suspender permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión (<i>consulte Advertencias y precauciones [5.2]</i>)	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Suspender permanentemente

ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, LSN=límite superior de la normalidad, SJS=síndrome de Stevens-Johnson, NET=Necrólisis epidérmica tóxica, EESSM=Erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos por medicamento

^a Basado en los Criterios Terminológicos Frecuentes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

^b Reínicie en pacientes con resolución completa o parcial (grado 0 a 1) después de disminución progresiva de corticoesteroides. Suspenda permanentemente si no se ha conseguido la resolución completa o parcial en las 12 semanas siguientes a iniciar tratamiento con esteroides o ante la incapacidad de reducir la prednisona a menos de 10 mg diarios (o equivalente) en las 12 semanas siguientes de iniciar esteroides.

^c Si los niveles de AST y ALT son inferiores o equivalente al LSN al inicio, interrumpa o suspenda permanentemente LIBTAYO sobre la base de las recomendaciones para la hepatitis sin afectación hepática

2.4 Preparación y administración

- Inspeccione visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración. LIBTAYO es una solución incolora a amarillo claro, transparente a ligeramente opalescente que tiene cantidades traza de partículas translúcidas a blancas. Deseche el vial si la solución está turbia, decolorada o tiene material particulado extraño distinto de cantidades traza de partículas translúcidas a blancas.

Preparación

- No agite.
- Extraiga 7 ml de un vial y diluya con cloruro sódico al 0.9 % para inyección, USP o dextrosa al 5 % para inyección, USP hasta una concentración final entre 1 mg/ml a 20 mg/ml.
- Mezcle la solución diluida invirtiendo suavemente. No agite.
- Deseche el medicamento sin usar o el material de desecho.

Conservación de la solución de infusión

- Conserve a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión o en condiciones refrigeradas a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante no más de 10 días desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión.
- Deje que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de su administración.
- No congele.

Administración

- Administre mediante infusión intravenosa durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que tiene un filtro en línea o agregado estéril de 0.2 micrómetros a 5 micrómetros.

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 350 mg/7 ml (50 mg/ml), solución incolora a amarillo claro, transparente a ligeramente opalescente que puede contener cantidades traza de partículas translúcidas a blancas en un vial unidosis.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones adversas graves y mortales mediadas por el sistema inmunitario

LIBTAYO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de medicamentos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al PD-ligando 1 (PD-L1), bloqueando la vía PD-1/PD-L1, y eliminan así la inhibición de la respuesta inmunitaria, y posiblemente rompen la tolerancia periférica e inducen reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario. Las reacciones adversas importantes mediadas por el sistema inmunitario mencionadas en Advertencias y precauciones quizás no incluyan todas las posibles reacciones graves y mortales mediadas por el sistema inmunitario.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario fueron similares cuando se administró LIBTAYO como monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Se pueden producir reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, que pueden ser graves o mortales, en cualquier tejido o sistema de órganos. Se pueden producir reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario en cualquier momento después de iniciar tratamiento con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario normalmente se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1, las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario también se pueden manifestar después de la interrupción de los anticuerpos bloqueadores anti-PD-1/PD-L1. Se pueden producir simultáneamente reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario que afecten a más de un sistema de órganos.

La identificación y el control tempranos de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario son fundamentales para garantizar el uso seguro de anticuerpos bloqueadores anti-PD-1/PD-L1. Monitoree atentamente para detectar signos y síntomas que pudieran ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes mediadas por el sistema inmunitario. Evalúe las enzimas hepáticas, creatinina y función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento. En casos de sospecha de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, inicie las pruebas adecuadas para excluir etiologías alternativas, incluso infección. Inicie de inmediato el tratamiento médico, incluso una consulta con especialistas, según sea apropiado.

Interrumpa o suspenda permanentemente LIBTAYO según la gravedad (*consulte Dosis y administración [2.3]*). En general, si es necesario interrumpir o suspender LIBTAYO, administre corticosteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta mejorar a grado 1 o menos. Después de la mejora a grado 1 o menos, inicie la disminución progresiva de la dosis de corticosteroides y continúe dicha disminución progresiva durante al menos 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario no se controlen con corticosteroides.

Las directrices de tratamiento para la toxicidad en caso de reacciones adversas que no requieran obligatoriamente esteroides sistémicos (p. ej., endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

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 corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología evidente alternativa. En pacientes tratados con otros anticuerpos bloqueadores anti-PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es más alta en pacientes que han recibido radiación torácica previamente.

Se produjo neumonitis mediada por el sistema inmunitario en el 2.6 % (33 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 4 (0.3 %), grado 3 (0.6 %) y grado 2 (1.6 %). La neumonitis condujo a la suspensión permanente de LIBTAYO en el 1.3 % de los pacientes y la interrupción de LIBTAYO en el 1.4 % de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 61 % de los 33 pacientes. De los 18 pacientes a quienes se les interrumpió LIBTAYO por neumonitis, 10 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas. De estos, 4 de 10 (40 %) presentaron recurrencia de la neumonitis.

Colitis mediada por el sistema inmunitario

LIBTAYO puede causar colitis mediada por el sistema inmunitario. La definición de colitis mediada por el sistema inmunitario incluyó el uso requerido de corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología evidente alternativa. El componente principal de la colitis mediada por el sistema inmunitario fue la diarrea. Se han informado casos de infección/reactivación del citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por el sistema inmunitario resistente a corticosteroides tratados con anticuerpos bloqueadores anti-PD-1/PD-L1. En caso de colitis resistente a corticosteroides, considere repetir las pruebas para infecciones a fin de excluir etiologías alternativas.

Se produjo colitis mediada por el sistema inmunitario en el 2 % (25 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 3 (0.8 %) y de grado 2 (0.9 %). La colitis condujo a la suspensión permanente de LIBTAYO en el 0.4 % de los pacientes y la interrupción de LIBTAYO en el 1.2 % de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con colitis. La colitis se resolvió en el 56 % de los 25 pacientes. De los 16 pacientes a quienes se les interrumpió LIBTAYO por colitis, 6 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas. De estos, 4 de 6 (67 %) 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 corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología evidente alternativa.

Se produjo hepatitis mediada por el sistema inmunitario en el 2.4 % (31 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas mortales (<0.1 %), de grado 4 (0.3 %), grado 3 (1.6 %) y de grado 2 (0.2 %). La hepatitis condujo a la suspensión permanente de LIBTAYO en el 1.4 % de los pacientes y la interrupción de LIBTAYO en el 0.7 % de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con hepatitis. El trece por ciento (13 %) de estos pacientes (4 de 31) requirió inmunodepresión con micofenolato. La hepatitis se resolvió en el 39 % de los 31 pacientes. De los 9 pacientes a quienes se les interrumpió LIBTAYO por hepatitis, 5 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas. De estos, 1 de 5 (20 %) 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 de grado 2 o superior, inicie tratamiento sintomático, incluida la hormonoterapia sustitutiva, según esté clínicamente indicado. Interrumpa LIBTAYO según la gravedad (*consulte Dosis y administración [2.3]*).

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 0.5 % (6 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 3 (0.5 %). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión permanente de LIBTAYO en 1 (<0.1 %) paciente. Se suspendió LIBTAYO en 1 (<0.1 %) paciente por insuficiencia suprarrenal y no se reinició el tratamiento. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 83 % (5 de 6) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. De estos, la mayoría permaneció con corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 17 % de los 6 pacientes.

Hipofisitis

LIBTAYO puede causar hipofisitis mediada por el sistema inmunitario. La hipofisitis se puede manifestar con síntomas agudos asociados con efecto masa, tales como dolor de cabeza, fotofobia o defectos en el campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Inicie la hormonoterapia sustitutiva, según esté clínicamente indicada. Interrumpa o suspenda permanentemente LIBTAYO según la gravedad (*consulte Dosis y administración [2.3]*).

Se produjo hipofisitis en el 0.5 % (7 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 3 (0.2 %) y de grado 2 (0.3 %). La hipofisitis condujo a la suspensión permanente de LIBTAYO en 1 (<0.1 %) paciente y la interrupción de LIBTAYO en 2 (0.2 %) pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 86 % (6 de 7) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 14 % de los 7 pacientes. De los 2 pacientes a quienes se les interrumpió LIBTAYO por hipofisitis, ninguno de los pacientes reinició el tratamiento.

Trastornos tiroideos

LIBTAYO puede causar trastornos tiroideos mediados por el sistema inmunitario. Se puede presentar tiroiditis con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Inicie el reemplazo hormonal o el tratamiento médico del hipertiroidismo, según esté clínicamente indicado. Interrumpa o suspenda permanentemente LIBTAYO según la gravedad (*consulte Dosis y administración [2.3]*).

Tiroiditis: se produjo tiroiditis en el 0.6 % (8 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 2 (0.3 %). Ningún paciente suspendió el tratamiento con LIBTAYO a causa de la tiroiditis. La tiroiditis condujo a la interrupción de LIBTAYO en 1 (<0.1 %) paciente. No se requirieron corticosteroides sistémicos en ninguno de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 13 % de los 8 pacientes.

Se han informado aumentos y disminuciones de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

Hipertiroidismo: se produjo hipertiroidismo en el 3 % (39 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 3 (<0.1 %) y de grado 2 (0.9 %). Ningún paciente suspendió el tratamiento a causa del hipertiroidismo. El hipertiroidismo condujo a la interrupción de LIBTAYO en 7 (0.5 %) pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 8 % (3 de 39) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 56 % de los 39 pacientes. De los 7 pacientes a quienes se les interrumpió LIBTAYO por hipertiroidismo, 2 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas. De estos, ninguno presentó recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo: se produjo hipotiroidismo en el 7 % (87 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 3 (<0.1 %) y de grado 2 (6 %). El hipotiroidismo condujo a la suspensión permanente de LIBTAYO en 3 (0.2 %) pacientes. El hipotiroidismo condujo a la interrupción de LIBTAYO en 9 (0.7 %) pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 1.1 % (1 de 87) de los pacientes. El hipotiroidismo se resolvió en el 6 % de los 87 pacientes. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo requirieron reemplazo hormonal prolongado.

De los 9 pacientes a quienes se les interrumpió LIBTAYO por hipotiroidismo, 1 reinició LIBTAYO después de la mejora de los síntomas y no presentó recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes mellitus tipo 1, que se puede presentar con cetacidosis diabética

Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie tratamiento con insulina, según esté clínicamente indicado. Interrumpa LIBTAYO según la gravedad (*consulte Dosis y administración [2.3]*).

Se produjo diabetes mellitus tipo 1 en <0.1 % (1 de 1281) de los pacientes (grado 4). Ningún paciente suspendió el tratamiento a causa de la diabetes mellitus tipo 1. La diabetes mellitus tipo 1 condujo a la interrupción de LIBTAYO en el 0.1 % de los pacientes. El tratamiento se reinició después de la mejora de los síntomas. El paciente recibió tratamiento con insulina de larga duración.

Nefritis mediada por el sistema inmunitario con disfunción renal

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

Se produjo nefritis mediada por el sistema inmunitario en el 0.7 % (9 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas mortales (<0.1 %), de grado 3 (<0.1 %) y de grado 2 (0.5 %). La nefritis condujo a la suspensión permanente de LIBTAYO en el 0.2 % de los pacientes y la interrupción de LIBTAYO en el 0.4 % de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis. La nefritis se resolvió en el 78 % de los 9 pacientes. De los 5 pacientes a quienes se les interrumpió LIBTAYO por nefritis, 4 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas. De estos, 1 de 4 (25 %) presentó recurrencia de la nefritis.

Reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunitario

LIBTAYO puede causar erupción cutánea o dermatitis mediada por el sistema inmunitario. La definición de reacción adversa dermatológica mediada por el sistema inmunitario incluyó el uso requerido de corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores y la ausencia de una etiología evidente alternativa. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y EESSM (erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos por medicamento) con los anticuerpos bloqueadores anti-PD-1/PD-L1. Los emolientes de uso tópico y/o corticosteroides tópicos podrían ser adecuados para tratar las erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Interrumpa o suspenda permanentemente LIBTAYO según la gravedad (*consulte Dosis y administración [2.3]*).

Se produjeron reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunitario en el 1.9 % (24 de 1281) de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso reacciones adversas de grado 3 (0.9 %) y de grado 2 (0.8 %). Las reacciones adversas dermatológicas condujeron a la suspensión permanente de LIBTAYO en el 0.2 % de los pacientes y la interrupción de LIBTAYO en el 1.3 % de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides 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 71 % de los 24 pacientes. De los 17 pacientes a los que se les interrumpió LIBTAYO por reacciones adversas dermatológicas, 13 reiniciaron LIBTAYO después de la mejora de los síntomas. De estos, 5 de 13 pacientes (38 %) presentaron recurrencia de las reacciones adversas dermatológicas.

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

Se produjeron las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes, mediadas por el sistema inmunitario, con una incidencia de <1 % en 1281 pacientes que recibieron LIBTAYO o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores anti-PD-1/PD-L1. Se han informado casos graves o mortales para algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/vasculares: miocarditis, pericarditis, vasculitis

Sistema nervioso: meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluso exacerbación), síndrome de Guillain-Barre, parestia nerviosa, neuropatía autoinmunitaria

Oculares: uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos se pueden asociar con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir diversos grados de alteración visual incluida la ceguera. Si se produce uveítis en combinación con otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, considere un síndrome similar a Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto podría requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión

Gastrointestinales: pancreatitis, incluidos aumentos en los niveles de lipasa y amilasa sérica, gastritis, duodenitis, estomatitis

Tejido conectivo y musculoesquelético: miositis/polimiositis/dermatomiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas, incluso insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática

Endocrino: hipoparatiroidismo

Otras (hematológicas/inmunitarias): anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, trombocitopenia inmunitaria, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de otros trasplantes (incluido el trasplante de córnea)

5.2 Reacciones relacionadas con la infusión

Se produjeron reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión en el 0.2 % de los pacientes que recibieron LIBTAYO como monoterapia. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Los síntomas frecuentes de las reacciones relacionadas con la infusión incluyen: náuseas, piroxia y vómitos.

Interrumpa o disminuya la velocidad de infusión o suspenda permanentemente LIBTAYO según la gravedad de la reacción (*consulte Dosis y administración [2.3]*).

5.3 Complicaciones del TCMH alógeno

Se pueden producir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un trasplante de células madre hematopoyético (TCMH) alógeno antes o después de recibir tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen: enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) hiperaguda, EICH aguda, EICH crónica, enfermedad veno-oclusiva (EVO) hepática después de un acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia de intervención entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el TCMH alógeno.

Monitoree detenidamente a los pacientes en busca de evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga de inmediato. Considere los beneficios frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo anti-PD-1/PD-L1 antes o después de un TCMH alógeno.

5.4 Toxicidad embrionaria-fetal

Según su mecanismo de acción, LIBTAYO puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios en animales han demostrado que la inhibición de la ruta PD-1/PD-L1 puede provocar un mayor riesgo de rechazo mediado por el sistema inmunitario del feto en desarrollo, lo que puede provocar la muerte del feto. Informe a las mujeres del posible riesgo para el feto. Informe a las mujeres con capacidad para procrear que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LIBTAYO y durante al menos 4 meses después de la última dosis (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en el etiquetado.

- Reacciones adversas graves y mortales mediadas por el sistema inmunitario (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Reacciones relacionadas con la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Complicaciones del TCMH alógeno (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen en la sección Advertencias y precauciones reflejan la exposición a LIBTAYO como monoterapia, en 1281 pacientes en tres estudios abiertos, de un solo grupo, de varias cohortes y en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, abiertos. Estos estudios incluyeron 384 pacientes con CECC (estudios 1540 y 1423), 138 pacientes con CBC avanzado (estudio 1620), 355 pacientes con CPCNP (estudio 1624) y 404 pacientes con otros tumores sólidos avanzados. LIBTAYO se administró por vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas (n=235), 350 mg cada 3 semanas (n=1014) u otras dosis (n=32). Entre los 1281 pacientes, el 53 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 26 % estuvo expuesto durante un año o más. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15 %) fueron: fatiga, dolor osteomuscular, erupción cutánea, diarrea y anemia. Las anomalías de laboratorio de grado 3-4 más frecuentes (≥ 2 %) fueron: linfopenia, anemia, hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa, hipopotasemia, hiperpotasemia y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa.

Además, los datos a continuación reflejan la exposición a LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino en 312 pacientes con CPCNP inscritos en un ensayo con control activo, aleatorizado (estudio 16113).

Carcinoma escamocelular cutáneo (CECC)

Estudio 1540

Se evaluó la seguridad de LIBTAYO en 358 pacientes con CECC avanzado (metastásico o localmente avanzado) en el estudio 1540 (*consulte Estudios clínicos [14.1]*). De estos 358 pacientes, 213 presentaban CECCm (nodal o distante) y 145 tenían CECCla. Los pacientes recibieron LIBTAYO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=137) o 350 mg cada 3 semanas (n=221) como una infusión intravenosa hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o finalización del tratamiento planificado. La mediana de la duración de la exposición fue de 40 semanas (de 1 semana a 109 semanas).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se produjeron en al menos el 2 % de los pacientes fueron: neumonía

(3.6 %), infección cutánea (3.6 %) y neumonitis (2.8 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 5 % de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso muertes debido a infecciones (2.2 %).

El 12 % de los pacientes interrumpieron permanentemente el tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión permanente en al menos 2 pacientes fueron: neumonitis, erupción cutánea, estado de confusión, deterioro del estado general de salud, hemorragia, anomalías en las pruebas de la función hepática y dolor osteomuscular.

Se produjeron interrupciones de la dosis de LIBTAYO debido a una reacción adversa en el 36 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron: diarrea, reacción relacionada con la infusión, infección de las vías respiratorias altas, anomalías en las pruebas de función hepática, dolor osteomuscular, neumonitis y erupción cutánea.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: fatiga, erupción cutánea, dolor osteomuscular, diarrea, prurito y náuseas. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) de grado 3 o 4 fueron: hipertensión, infección cutánea, neumonía, anemia, fatiga, dolor osteomuscular y neumonitis. Las anomalías de laboratorio más frecuentes (≥ 4 %) de grado 3 o 4 que empeoraron respecto del inicio fueron: linfopenia, hiponatremia, anemia e hipofosfatemia.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y la Tabla 3 resume las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoraron respecto del inicio en ≥ 1 % de los pacientes que recibieron LIBTAYO.

Tabla 2: Reacciones adversas en ≥ 10 % de los pacientes con CECC avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1540

REACCIONES ADVERSAS	LIBTAYO N = 358	
	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Generales y en el lugar de administración		
Fatiga ^a	38	2.2
Cutáneas y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^b	34	1.7
Prurito ^c	22	0.3
Queratosis actínica	10	0
Tejido conectivo y musculoesquelético		
Dolor osteomuscular ^d	33	2.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	26	1.1
Náuseas	21	0
Estreñimiento	13	0.3
Vómitos ^f	11	0.6
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas ^g	14	1.1
Infección cutánea ^h	11	4.5
Respiratorias		
Tos ⁱ	12	0
Metabolismo y nutrición		
Pérdida del apetito	11	0.6
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza ^j	10	0
Mareos ^k	10	0.3

La toxicidad se clasificó según los Criterios Terminológicos Frecuentes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI), v.4.03

^a Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

^b Erupción cutánea es un término compuesto que incluye erupción cutánea, erupción máculo-papular, dermatitis, eritema, ecema, dermatitis ampollosa, erupción eritematosa, dermatitis acneliforme, psoriasis, dermatitis de contacto, ampollas, pénfigo, erupción papular, dermatitis en las manos, exfoliación cutánea, dermatitis autoinmune, erupción prurítica, erupción macular, erupción pustular, urticaria, dermatitis atópica, erupción por medicamentos, ecema asteatótico, reacción cutánea, dermatitis psoriasiforme, ecema numular, erupción extoliativa y dermatitis mediada por el sistema inmunitario.

^c Prurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito alérgico.

^d Dolor osteomuscular es un término compuesto que incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, poliartrosis, dolor en las extremidades, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artritis, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, rigidez osteomuscular, dolor óseo, artritis mediada por el sistema inmunitario y dolor en la columna vertebral.

^e Diarrea es un término compuesto que incluye diarrea, colitis y colitis autoinmunitaria.

^f Vómitos es un término compuesto que incluye hematemesis y vómitos.

^g Infecciones de las vías respiratorias altas es un término compuesto que incluye infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, enfermedad de gripe, rinitis, influenza, infección vírica de las vías respiratorias altas, infección de las vías respiratorias, prueba positiva para el virus de la influenza A y faringitis.

^h Infección cutánea es un término compuesto que incluye infección cutánea, celulitis, infección cutánea fúngica e infección cutánea estafilocócica.

ⁱ Tos es un término compuesto que incluye tos, tos productiva y síndrome de tos en las vías respiratorias altas.

^j Dolor de cabeza es un término compuesto que incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal y migraña.

^k Mareo es un término compuesto que incluye mareo, vértigo, vértigo posicional y mareo postural.

Tabla 3: Anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoran respecto al inicio en ≥ 1 % de los pacientes con CECC avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1540

Anomalia de laboratorio	Grados 3-4 (%) ^a
Hematológica	
Linfopenia	7.0
Anemia	4.1
Electrolitos	
Hiponatremia	4.9
Hipofosfatemia	4.1
Hipercalemia	2.0
Hipopotasemia	1.5
Coagulación	
Aumento del valor del INR	2.9
Bioquímica	
Aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa	1.5
Hipoalbuminemia	1.2

Toxicidad clasificada según los CTTAA del NCI, v.4.03

^a. Los porcentajes se basan en la cantidad de pacientes que disponen de al menos 1 valor posterior al inicio para ese parámetro

Estudio 1423

En 26 pacientes con CECC avanzado tratados con LIBTAYO en el estudio 1423 (*consulte Estudios clínicos [14.1]*), los datos de seguridad fueron coherentes con los descritos anteriormente del estudio 1540.

Carcinoma basocelular (CBC)

Se evaluó la seguridad de LIBTAYO en 138 pacientes con CBC avanzado (CBCm N=54, CBCla N=84) en un estudio abierto, de un solo-grupo (estudio 1620) (*consulte Estudios clínicos [14.2]*). Los pacientes recibieron LIBTAYO 350 mg cada 3 semanas como una infusión intravenosa durante un máximo de 93 semanas o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 45 semanas (rango: de 2.1 semanas a 98 semanas).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se produjeron en >1.5 % fueron: diarrea (3.6 %), infección urinaria (3.6 %), neumonía (2.9 %) y hemorragia (2.2 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4.3 % de los pacientes que recibieron LIBTAYO, incluso lesión renal aguda (0.7 %) y empeoramiento de la caquexia a causa de la colitis (0.7 %).

El 14 % de los pacientes interrumpieron permanentemente el tratamiento con LIBTAYO por una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión permanente de LIBTAYO en al menos 2 pacientes fueron: diarrea, lesión renal aguda y deterioro del estado general de salud física y hepatitis.

Se produjeron interrupciones de la dosis de LIBTAYO debido a una reacción adversa en el 40 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosis en >2 % de los pacientes incluyeron: diarrea, dolor osteomuscular, lesión renal aguda, fatiga, caídas, dolor de cabeza, reacción relacionada con la infusión, hemorragia, neumonitis, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria.

Las reacciones adversas más frecuentes informadas en al menos el 15 % de los pacientes fueron: fatiga, dolor osteomuscular, diarrea, erupción cutánea, infección de las vías respiratorias altas, prurito, hemorragia e hipertensión.

Las reacciones adversas más frecuentes (>2 %) de grado 3 o 4 fueron: hipertensión, diarrea, fatiga, dolor osteomuscular, hipopotasemia, hiponatremia, neumonía, infección urinaria, alteración visual y disminución del peso. Las anomalías de laboratorio más frecuentes (>2 %) que empeoraron respecto del inicio hasta grado 3 o 4 fueron linfopenia e hiponatremia.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y la Tabla 5 resume las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoraron respecto del inicio en ≥ 1 % de los pacientes que recibieron LIBTAYO.

Tabla 4: Reacciones adversas en ≥ 10 % de los pacientes con CBC avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1620

Reacciones adversas	LIBTAYO N = 138	
	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos generales y en el lugar de administración		
Fatiga ^a	50	4.3
Edema ^b	10	0.7
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético		
Dolor osteomuscular ^c	36	2.9
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^d	33	4.3
Náuseas	13	0.7
Dolor abdominal ^e	12	1.4
Estreñimiento	12	0.7

Tabla 4: Reacciones adversas en ≥ 10 % de los pacientes con CBC avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1620

Reacciones adversas	LIBTAYO N = 138	
	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^f	30	0.7
Prurito	19	0
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas ^g	22	0
Infección urinaria ^h	13	2.2
Trastornos vasculares		
Hemorragia ⁱ	18	0.7
Hipertensión ^j	17	9
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Pérdida del apetito	14	1.4
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		
Anemia	14	0.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^k	14	0
Trastornos renales y urinarios		
Lesión renal aguda ^l	14	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	13	1.4
Mareos ^m	12	0
Neuropatía periférica ⁿ	11	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo ^o	12	0
Investigaciones		
Anomalías de las pruebas de función hepática ^p	10	1.4

La toxicidad se clasificó según los Criterios Terminológicos Frecuentes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAA del NCI), v.4.03

- ^a. Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga, astenia y malestar general.
- ^b. Edema es un término compuesto que incluye edema periférico, hinchazón periférica e hinchazón de la cara.
- ^c. Dolor osteomuscular es un término compuesto que incluye artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, migraña, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artritis, dolor torácico osteomuscular, rigidez osteomuscular, malestar osteomuscular y dolor en la columna vertebral.
- ^d. Diarrea es un término compuesto que incluye diarrea, colitis, colitis autoinmunitaria y enterocolitis.
- ^e. Dolor abdominal es un término compuesto que incluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen y dolor gastrointestinal.
- ^f. Erupción cutánea es un término compuesto que incluye erupción máculo-papular, eccema, erupción cutánea, dermatitis, eritema, dermatitis acneiforme, erupción prurítica, erupción pustular, dermatitis ampollosa, eccema dishidrotico, pénfigo, erupción eritematosa, urticaria, erupción nodular y exfoliación cutánea.
- ^g. Infecciones de las vías respiratorias superiores es un término compuesto que incluye infección de las vías respiratorias superiores, enfermedad pseudogripal, nasofaringitis, rinitis, sinusitis, rinitis vírica, faringitis, laringitis, infección de las vías respiratorias, influenza, infección vírica de las vías respiratorias superiores y prueba positiva para el virus de la influenza A.
- ^h. Infección urinaria es un término compuesto que incluye infección urinaria, cistitis y urosepticemia.
- ⁱ. Hemorragia es un término compuesto que incluye hemorragia tumoral, hematuria, epistaxis, hemorragia ocular, hemoptisis, hemorragia intracranial, diatesis hemorrágica, hemorragia postmenopáusica, hemorragia rectal, hemorragia cutánea, sangrado por neoplasia cutánea, hemorragia por úlcera, hemorragia vaginal, hemorragia de herida y hematoma subcutáneo.
- ^j. Hipertensión es un término compuesto que incluye hipertensión, aumento de la presión arterial y crisis hipertensiva.
- ^k. Disnea es un término compuesto que incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ^l. Lesión renal aguda es un término compuesto que incluye aumento de los niveles de creatinina en sangre, lesión renal aguda, insuficiencia renal, alteración renal, disminución de la velocidad de filtración glomerular y neuropatía tóxica.
- ^m. Mareo es un término compuesto que incluye mareo y vértigo.
- ⁿ. Neuropatía periférica es un término compuesto que incluye parestesia, disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, sensación de quemazón, neuralgia y neuropatía sensorial periférica.
- ^o. Hipotiroidismo es un término compuesto que incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre e hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario.
- ^p. Anomalías en las pruebas de la función hepática es un término compuesto que incluye aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa, aumento de los niveles de bilirrubina conjugada, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de los niveles de bilirrubina en sangre y aumento de los niveles de gamma-glutamil transferasa.

Tabla 5: Anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoran respecto del inicio en ≥ 1 % de los pacientes con CBC avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1620

Anomalía de laboratorio	Grado 3-4 (%) ^a
Hematológica	
Linfopenia	2.9
Electrolitos	
Hiponatremia	2.9
Hipopotasemia	1.5
Coagulación	
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	1.9

Toxicidad clasificada según los CTCNA del NCI, v.4.03

^a. Los porcentajes se basan en la cantidad de pacientes que disponen de al menos 1 valor posterior al inicio para ese parámetro

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Tratamiento de primera línea del CPCNP con LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino

Se evaluó la seguridad de LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino en 465 pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado en el estudio 16113 (*consulte Estudios clínicos [14.3]*). Los pacientes recibieron LIBTAYO 350 mg cada 3 semanas más quimioterapia con platino cada 3 semanas durante 4 ciclos (n=312), o placebo cada 3 semanas más quimioterapia a base de platino cada 3 semanas durante 4 ciclos (n=153).

Entre los pacientes que recibieron LIBTAYO, el 70 % estuvo expuesto durante 6 semanas o más y el 35 % estuvo expuesto durante más de un año. Las características de la población de seguridad fueron: mediana de edad 63 años (de 25 a 82 años), el 41 % de los pacientes tenía 65 años o más, el 86 % eran varones, el 86 % caucásicos, el 14 % asiáticos, el 86 % tenían enfermedad metastásica y el 14 % presentó enfermedad localmente avanzada y estado funcional (PS) de 0 (16 %) y 1 (83 %) según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 25 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes que ocurrieron en al menos el 2 % de los pacientes fueron: neumonía, anemia y neutropenia. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 6 % de los pacientes que recibieron LIBTAYO en combinación con quimioterapia, incluso muerte sin causa especificada (2.9 %), muerte repentina (1.0 %), hepatitis aguda (0.3 %), síndrome de distrés respiratorio agudo (0.3 %), trombosis en arteria mesentérica (0.3 %), neumonía (0.3 %), neumonitis (0.3 %) y hemorragia pulmonar (0.3 %). LIBTAYO se interrumpió permanentemente por reacciones adversas en el 5 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión permanente en al menos 2 pacientes fueron: aumento de los niveles de alanina aminotransferasa y anemia.

Se interrumpió la dosis de LIBTAYO debido a una reacción adversa en el 33 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosis en al menos el 2 % de los pacientes fueron: anemia, neumonía, neutropenia, trombocitopenia, fatiga, infección por COVID-19 y pirexia.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15 %) fueron: alopecia, dolor osteomuscular, náuseas, fatiga, neuropatía periférica y disminución del apetito. Las anomalías de laboratorio más frecuentes (≥ 2 %) de grado 3-4 fueron: anemia, neutropenia, linfopenia, leucopenia, hiponatremia, trombocitopenia, hiperglucemia, hipofosfatemia, aumento de los niveles de aminotransferasa, hipocalcemia, hipopotasemia, hipermagnesemia, hipopotasemia y aumento de los niveles de creatinina.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y la Tabla 7 resume las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que se produjeron en los pacientes que recibieron LIBTAYO y quimioterapia.

Tabla 6: Reacciones adversas en ≥ 10 % de los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado que recibieron LIBTAYO y quimioterapia en el estudio 16113

Reacciones adversas	LIBTAYO y quimioterapia (N=312)		Placebo y quimioterapia (N=153)	
	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				
Alopecia	37	0	43	0
Erupción cutánea ^a	13	1.3	6	0
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético				
Dolor osteomuscular ^b	30	1.6	36	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	25	0	16	0
Estreñimiento	14	0.3	11	0
Vómitos	12	0	10	0
Diarrea	11	1.3	7	0
Trastornos generales y en el lugar de administración				
Fatiga ^c	23	3.8	18	2
Trastornos del sistema nervioso				

Tabla 6: Reacciones adversas en ≥ 10 % de los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado que recibieron LIBTAYO y quimioterapia en el estudio 16113 (continuación)

Reacciones adversas	LIBTAYO y quimioterapia (N=312)		Placebo y quimioterapia (N=153)	
	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %
Neuropatía periférica ^d	23	0	19	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Pérdida del apetito	17	1	12	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	11	1.3	8	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^e	13	2.2	7	0.7
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	7	0

La toxicidad se clasificó según los Criterios Terminológicos Frecuentes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAA del NCI), v.4.03

^a Erupción cutánea es un término compuesto que incluye erupción cutánea, erupción máculo-papular, dermatitis, psoriasis, erupción papular, urticaria, dermatitis alérgica, eritema, liquen plano, erupción macular, erupción prurítica, reacción cutánea, toxicidad cutánea, exfoliación cutánea y dermatitis acneiforme

^b Dolor osteomuscular es un término compuesto que incluye artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artritis, dolor torácico osteomuscular, rigidez osteomuscular, malestar osteomuscular y dolor en la columna vertebral

^c Fatiga es un término compuesto que incluye astenia, fatiga y malestar general

^d Neuropatía periférica es un término compuesto que incluye neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, parestesia, polineuropatía, hipoestesia, neuropatía sensitivomotora periférica, neuralgia, polineuropatía en enfermedad maligna y neuropatía tóxica

^e Disnea es un término compuesto que incluye disnea y disnea de esfuerzo

Tabla 7: Anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoran respecto del inicio en ≥ 1 % de los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado que recibieron LIBTAYO y quimioterapia en el estudio 16113

Anomalía de laboratorio	LIBTAYO y quimioterapia	Placebo y quimioterapia
	Grados 3 o 4 (%) ^a	
Bioquímica		
Hiperglucemia	4	1.5
Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa	3	2.1
Aumento de los niveles de creatinina	2	1.4
Hipoalbuminemia	1	0
Hematológica		
Anemia	10	7
Disminución del recuento de neutrófilos	10	8
Disminución del recuento de linfocitos	7	8
Disminución del recuento de glóbulos blancos	6	4.1
Disminución del recuento de plaquetas	4.7	0.7
Electrolitos		
Hiponatremia	6	4.1
Hipofosfatemia	3.4	7
Hipocalcemia	3	2.1
Hiperpotasemia	2.7	2.7
Hipermagnesemia	2.4	2.8
Hipopotasemia	2.3	1.4
Hipercalcemia	1.7	0.7
Hipernatremia	1	0

Toxicidad clasificada según los CTCNA del NCI, v.4.03

^a El denominador usado para calcular la tasa varió de 134 a 299 basado en la cantidad de pacientes que dispone de un valor de referencia y al menos 1 valor posterior al tratamiento.

Tratamiento de primera línea del CPCNP con LIBTAYO como monoterapia

Se evaluó la seguridad de LIBTAYO en 355 pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado en el estudio 1624 (*consulte Estudios clínicos [14.3]*). Los pacientes recibieron LIBTAYO 350 mg cada 3 semanas (n=355) o la opción de quimioterapia del investigador (n=342), que incluye paclitaxel más cisplatino o carboplatino; gemcitabina más cisplatino o carboplatino; o pemetrexed más cisplatino o carboplatino seguido del mantenimiento opcional con pemetrexed. La mediana de la duración de exposición fue de 27.3 semanas (de 9 días a 115 semanas) en el grupo de tratamiento con LIBTAYO y 17.7 semanas (de 18 días a 86.7 semanas) en el grupo de quimioterapia. En el grupo de tratamiento con LIBTAYO, el 54 % de los pacientes estuvo expuesto a LIBTAYO durante ≥ 6 meses y el 22 % estuvo expuesto durante ≥ 12 meses.

Las características de la población de seguridad fueron: mediana de edad de 63 años (de 31 a 79 años), el 44 % de los pacientes tenía 65 años o más, el 88 % fueron varones, el 86 % caucásicos, el 82 % presentó enfermedad metastásica y el 18 % enfermedad avanzada localmente y estado funcional (PS) de 0 (27 %) y 1 (73 %) según el ECOG.

LIBTAYO se suspendió permanentemente debido a reacciones adversas en el 6 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión permanente en al menos 2 pacientes fueron: neumonitis, neumonía, accidente cerebrovascular isquémico y aumento de los niveles de la aspartato aminotransferasa. Se produjeron 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.

La Tabla 8 resume las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y la Tabla 9 resume las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que se produjeron en pacientes que recibieron LIBTAYO.

Tabla 8: Reacciones adversas en ≥ 10 % de los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1624

Reacciones adversas	LIBTAYO N=355		Quimioterapia N=342	
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético				
Dolor osteomuscular ^a	26	0.6	27	1.5
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	15	1.4	6	0
Trastornos hematológicos y del sistema linfático				
Anemia	15	3.4	50	16
Trastornos generales y en el lugar de administración				
Fatiga ^c	14	1.1	26	2
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Pérdida del apetito	12	0.6	18	0.3
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^d	11	5	12	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^e	11	0	8	0.3

La toxicidad se clasificó según los Criterios Terminológicos Frecuentes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI), v.4.03

^a Dolor osteomuscular es un término compuesto que incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, dolor osteomuscular, dolor torácico osteomuscular, dolor óseo, mialgia, dolor en el cuello, dolor en la columna vertebral y rigidez osteomuscular.

^b Erupción cutánea es un término compuesto que incluye erupción cutánea, dermatitis, urticaria, erupción máculo-papular, eritema, erupción eritematosa, erupción prurítica, psoriasis, dermatitis autoinmunitaria, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis ampullosa, erupción por medicamentos, eccema dishidrotico, liquen plano, y reacción cutánea.

^c Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga, astenia, y malestar general.

^d Neumonía es un término compuesto que incluye neumonía atípica, neumonía embólica, infección en las vías respiratorias bajas, absceso pulmonar, neumonía paraneoplásica, neumonía, neumonía bacteriana y neumonía por Klebsiella.

^e Tos es un término compuesto que incluye tos y tos productiva.

Tabla 9: Anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoran respecto del inicio en ≥ 1 % de los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1624

Anomalia de laboratorio	LIBTAYO N=355	Quimioterapia N=342
	Grados 3-4 ^a %	
Bioquímica		
Aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa	3.9	1.2
Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa	2.7	0.3
Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina	2.4	0.3
Aumento de la bilirrubina en sangre	2.1	0.3
Hipoalbuminemia	1.8	1.3
Aumento de los niveles de creatinina	1.2	1.6
Hematológica		
Linfopenia	7	9
Anemia	2.7	16
Electrolitos		
Hiponatremia	6	7
Hiperpotasemia	4.2	1.9

Tabla 9: Anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoran respecto al inicio en ≥ 1 % de los pacientes con CPCNP metastásico o localmente avanzado que recibieron LIBTAYO en el estudio 1624 (continuación)

Anomalia de laboratorio	LIBTAYO N=355	Quimioterapia N=342
	Grados 3-4 ^a %	
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

Toxicidad clasificada según los CTCAE del NCI, v.4.03

^a Los porcentajes se basan en la cantidad de pacientes que disponen de al menos 1 valor posterior al inicio para ese parámetro

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según su mecanismo de acción, LIBTAYO puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada (*consulte Farmacología clínica [12.1]*). No se dispone de datos sobre el uso de LIBTAYO en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede conducir a un mayor riesgo del rechazo del feto en desarrollo mediado por el sistema inmunitario que provoca muerte fetal (*consulte Datos*). Se sabe que la inmunoglobulina IgG4 humana (IgG4) atraviesa la placenta; por tanto, LIBTAYO tiene el potencial de pasar de la madre al feto en desarrollo. Informe a las mujeres del posible riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU. el riesgo de fondo calculado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios de reproducción en animales con LIBTAYO para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Una de las principales funciones de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunitaria materna al feto. En modelos de embarazo murinos, el bloqueo de la señalización de PD-L1 ha demostrado alterar la tolerancia al feto y provocar un aumento de pérdida fetal; por tanto, los posibles riesgos de la administración de LIBTAYO durante el embarazo incluyen aumento de las tasas de aborto espontáneo y mortinatos. Como se ha informado en las publicaciones, no hay malformaciones relacionadas con el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 en la cría de estos animales; sin embargo, se produjeron trastornos mediados por el sistema inmunitario en ratones "knockout" para PD-1 y PD-L1. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal a cemiplimab-rwlc puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades mediadas por el sistema inmunitario o alterar la respuesta inmunitaria normal.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de cemiplimab-rwlc en leche humana o sus efectos sobre los lactantes o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños amamantados, informe a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de LIBTAYO.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo en las mujeres con capacidad para procrear antes de iniciar LIBTAYO (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Anticoncepción

LIBTAYO puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Mujeres

Informe a las mujeres con capacidad para procrear que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LIBTAYO y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de LIBTAYO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

LIBTAYO como monoterapia

De los 1281 pacientes que recibieron LIBTAYO como monoterapia en estudios clínicos, el 26 % tenía de 65 años hasta un máximo de 75 años y el 22 % tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

De los 358 pacientes con CECCm o CECCla que recibieron LIBTAYO como monoterapia en el estudio 1540, el 30 % tenía de 65 años hasta un máximo de 75 años y el 48 % tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

De los 138 pacientes con CBC que recibieron LIBTAYO como monoterapia en el estudio 1620, el 27 % tenía de 65 años hasta un máximo de 75 años y el 31 % tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino

De los 312 pacientes con CPCNP que recibieron LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino en el estudio 16113, el 35 % tenía de 65 años hasta un máximo de 75 años y el 6 % tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

11. DESCRIPCIÓN

Cemiplimab-rwlc es un anticuerpo bloqueador de los receptores de muerte programada 1 (PD-1) humanos. Cemiplimab-rwlc es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano recombinante que se une a PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Cemiplimab-rwlc se produjo mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés). Cemiplimab-rwlc tiene un peso molecular apropiado de 146 kDa.

LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) inyectable para uso intravenoso es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla clara con un pH de 6. La solución podría tener cantidades traza de partículas translúcidas a blancas.

Cada vial contiene 350 mg de cemiplimab-rwlc. Cada ml contiene cemiplimab-rwlc 50 mg, L-histidina (0.74 mg), monoclóhidrato de L-histidina monohidratado (1.1 mg), sacarosa (50 mg), L-prolina (15 mg), polisorbato 80 (2 mg) y agua para inyección, USP.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2 al receptor PD-1 que se encuentra en las células T inhibe la proliferación de las células T y la producción de citocinas. La regulación por aumento de los ligandos de PD-1 ocurre en algunos tumores y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia tumoral inmunitaria de las células T.

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

12.2 Farmacodinámica

Las relaciones exposición-respuesta a cemiplimab y el tiempo de la respuesta farmacodinámica no se han caracterizado por completo.

12.3 Farmacocinética

Se obtuvieron los datos farmacocinéticos de cemiplimab-rwlc en 1063 pacientes con varios tumores sólidos. La farmacocinética de cemiplimab-rwlc fue lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg de LIBTAYO administrado por vía intravenosa cada 2 semanas.

A 350 mg cada 3 semanas, las concentraciones medias de cemiplimab-rwlc (coeficiente de variación, CV%) en estado estacionario variaron entre una concentración mínima de 59 mg/l (47 %) y una concentración máxima de 171 mg/l (27 %). La exposición en estado estacionario se consigue después de 4 meses de tratamiento.

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

Distribución

El volumen de distribución de cemiplimab-rwlc en estado estacionario es 5.9 l (29 %).

Eliminación

La eliminación de cemiplimab-rwlc (CV%) después de la primera dosis es 0.25 l/día (41 %) y disminuye con el tiempo en un 11 %, lo que genera una eliminación en estado estacionario (CL_{ss}) (CV%) de 0.22 l/día (44 %). La semivida de eliminación (CV%) en estado estacionario es de 22 días (42 %).

Poblaciones específicas

Los siguientes factores no tienen un efecto clínicamente importante sobre la exposición de cemiplimab-rwlc en 1063 pacientes: edad (de 27 a 96 años), sexo, peso corporal (de 31 a 172 kg), tipo de cáncer, nivel de albúmina (de 20 a 93 g/l), función renal (eliminación de creatinina determinada por la fórmula de Cockcroft-Gault 21 ml/min o superior) y función hepática (bilirrubina total superior a 1.0 veces hasta 3.0 veces el LSN). La raza (caucásica [N=932], asiática [N=47], negra [N=21]) parece no tener ningún efecto clínicamente importante en la exposición de cemiplimab-rwlc. LIBTAYO no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave (bilirrubina total superior a 3.0 veces el LSN).

12.6 Inmunogenia

La incidencia observada de anticuerpos contra el fármaco depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en otros estudios, incluidos los de cemiplimab-rwlc o de otros productos de cemiplimab.

Durante el período de tratamiento que varió de 8 a 19 meses en 5 estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos contra el cemiplimab-rwlc en los pacientes tratados con LIBTAYO fue de 2 % (22/1029).

No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos contra el cemiplimab-rwlc sobre la FC de LIBTAYO sobre la duración del tratamiento que varió de 8 meses a 19 meses. Debido a la baja incidencia de anticuerpos contra el fármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacodinámica, la seguridad y/o la eficacia de LIBTAYO.

13. TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico decemiplimab-rwlc.

En un estudio toxicológico de 3 meses con dosis repetidas realizado en monos cynomolgus sexualmente maduros, no hubo ningún efecto relacionado con cemiplimab-rwlc sobre los parámetros de la fertilidad (ciclo menstrual, análisis del semen o mediciones testiculares) ni sobre los órganos reproductivos masculinos o femeninos a dosis hasta la dosis máxima analizada, 50 mg/kg/semana (aproximadamente de 5.5 a 25.5 veces la exposición en humanos sobre la base del ABC a la dosis clínica de 350 mg una vez cada 3 semanas).

13.2 Farmacología y/o toxicología en animales

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 aumentó la gravedad

de algunas infecciones y mejoró las respuestas inflamatorias. Ratones "knockout" para PD-1 infectados por *M. tuberculosis* muestra una disminución marcada de la supervivencia en comparación con los controles de tipo salvaje, lo que se correlacionó con un aumento de la proliferación bacteriana y de las respuestas inflamatorias en estos animales. Ratones "knockout" para PD-1 y PD-L1 y ratones que recibieron anticuerpos bloqueadores de PD-L1 también presentaron una disminución de la supervivencia después de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Carcinoma escamocelular cutáneo (CECC)

Se evaluó la eficacia de LIBTAYO en pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo metastásico o CECCm (nodal o distante) o CECC localmente avanzado (CECCla) que no eran candidatos para cirugía curativa ni radiación curativa en dos estudios abiertos, multicéntricos, no aleatorizados, de varias cohortes: estudio 1423 (NCT02383212) y estudio 1540 (NCT02760498). Ambos estudios excluyeron a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron tratamiento sistémico con medicamentos inmunosupresores en el plazo de 5 años; antecedentes de trasplante de órgano sólido; tratamiento previo con anticuerpos bloqueadores anti-PD-1/PD-L1 u otro tratamiento con inhibidor de punto de control inmunitario; infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C; o PS ≥ 2 según el ECOG.

Los pacientes recibieron 3 mg/kg de LIBTAYO por vía intravenosa cada 2 semanas por hasta 84 semanas en el estudio 1423 o por hasta 96 semanas en el estudio 1540. Una cohorte adicional en pacientes en el estudio 1540 recibió 350 mg cada 3 semanas por hasta 54 semanas. El tratamiento continuó hasta que ocurriera progreso de la enfermedad, toxicidad inaceptable o terminación del tratamiento planeado. Se llevaron a cabo evaluaciones de la respuesta del tumor cada 8 o 9 semanas. Las medidas de los resultados de eficacia principales fueron tasas de respuestas objetivas (TRO) confirmadas, definido como respuesta completa (RC) más respuesta parcial (RP) según lo evaluado por una revisión central independiente (RCI), y la duración de la respuesta (DdR) evaluada por RCI. En pacientes con CECCm sin lesiones diana visibles al exterior, la TRO fue determinada por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). En pacientes con lesiones diana visibles al exterior (CECCla y CECCm), la TRO fue determinada por un criterio de valoración compuesto que integró las evaluaciones ICR de datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografías médicas digitales (criterios de la OMS).

Estudio 1540

En el análisis de eficacia de 193 pacientes con CECC avanzado inscritos en el estudio 1540 que recibieron LIBTAYO 3 mg/kg cada 2 semanas o 350 mg cada tres semanas, 115 pacientes presentaron CECCm y 78 CECCla. La mediana de edad fue de 72 años (de 38 a 96 años); el 83 % eran varones; el 97 % eran caucásicos, el 2 % asiáticos, el 1 % negros o afroamericanos y el 1 % de raza desconocida; el 45 % presentaba un valor PS de 0 según el ECOG y el 55 % un valor PS de 1 según el ECOG; el 34 % recibió al menos un tratamiento sistémico antineoplásico previo; el 81 % se había sometido a cirugía previa relacionada con el cáncer y el 68 % había recibido radioterapia previa. Entre los pacientes con CECCm, el 77 % tenía metástasis a distancia y el 23 % solo metástasis en ganglios linfáticos.

Para los pacientes que respondieron presentados en la Tabla 10 a continuación, la mediana del tiempo hasta respuesta fue de 2.1 meses (rango: de 1.7 a 22.8 meses).

Los resultados de la eficacia basados en el análisis final del estudio 1540 se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados de eficacia para el estudio 1540 en el CECC

Criterios de valoración de la eficacia ^a	LIBTAYO 3 mg/kg cada 2 semanas para CECC metastásico (grupo 1)	LIBTAYO 3 mg/kg cada 2 semanas para CECC localmente avanzado (grupo 2)	LIBTAYO 350 mg cada 3 semanas para CECC metastásico (grupo 3)	Combinado CSCC
	N=59	N=78	N=56	N=193
Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada (%)				
TRO (IC del 95 %)	51 (37, 64)	45 (34, 57)	46 (33, 60)	47 (40, 54)
Tasa de respuesta completa ^b	20	13	20	17
Tasa de respuesta parcial	31	32	27	30
Duración de la respuesta (DdR)				
Cantidad de pacientes con respuesta	N=30	N=35	N=26	N=91
Mediana de la DdR en meses ^c (rango)	NR (2.8 – 38.9)	42 (1.9 – 54.6)	41 (4.2 – 46.3)	41 (1.9 – 54.6)
Pacientes con DdR observada ≥ 6 meses, n (%) ^d	28 (93 %)	31 (89 %)	25 (96 %)	84 (92 %)
Pacientes con DdR observada ≥ 12 meses, n (%) ^d	23 (77 %)	24 (69 %)	23 (88 %)	70 (77 %)

IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado

^a Mediana de la duración de seguimiento: CECCm 3 mg/kg cada 2 semanas: 18.5 meses; CECCla 3 mg/kg cada 2 semanas: 15.5 meses; CECCm 350 mg cada 3 semanas: 17.3 meses; CECC combinado: 15.7 meses.

^b Solo incluye pacientes con curación completa de la afectación cutánea previa. Los pacientes con CECCla en el estudio 1540 requirieron biopsia para confirmar la RC.

^c Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

^d El numerador incluye la cantidad de pacientes cuya DdR observada alcanzó al menos los tiempos especificados de 6 o 12 meses. Los pacientes que no tuvieron la oportunidad de alcanzar el punto temporal especificado se incluyeron solo en el denominador.

Estudio 1423

Entre los 26 pacientes con CECC del estudio 1423, 16 tenían CECCm y 10 CECCla. La mediana de edad fue de 73 años (de 52 a 88 años); el 81 % de los pacientes eran varones; el 92 % de los pacientes eran caucásicos; el estado funcional (PS) según el ECOG fue de 0 (38 %) y 1 (62 %); el 58 % había recibido al menos un tratamiento sistémico antineoplásico previo; el 92 % de los pacientes se había sometido a cirugía previa relacionada con el

cáncer y el 81 % había recibido radioterapia previa. Un paciente del grupo con CECCm recibió dosis de 1 mg/kg. El resto recibió 3 mg/kg cada 2 semanas.

Con una mediana de la duración del seguimiento de 13.3 meses, la TRO confirmada fue del 50 % (IC del 95 %: 30, 70); todas las respuestas fueron RP. La mediana del período de tiempo hasta respuesta fue de 1.9 meses (rango: de 1.7 a 7.3 meses) y el 85 % de los pacientes con respuesta presentó una DdR ≥ 6 meses.

14.2 Carcinoma basocelular (CBC)

Se evaluó en el estudio 1620 (NCT03132636), un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, la eficacia de LIBTAYO en 138 pacientes con carcinoma basocelular (CBC) avanzado (localmente avanzado [CBCla] irresecable o metastásico [CBCm] [ganglionar o a distancia]) cuya enfermedad había progresado al estar en tratamiento con inhibidor de la vía Hedgehog (IHH), no presentaron una respuesta objetiva después de 9 meses en tratamiento con IHH o eran intolerantes al tratamiento con IHH previo. El estudio excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron tratamiento sistémico con medicamentos inmunosupresores en el plazo de 5 años; antecedentes de trasplante de órgano sólido; tratamiento previo con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 u otro tratamiento con inhibidor de punto de control inmune; infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C; o estado funcional (PS) ≥ 2 según el ECOG.

Los pacientes recibieron LIBTAYO 350 mg cada 3 semanas durante un período máximo de 93 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o finalización del tratamiento planificado. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 9 semanas durante las primeras 45 semanas de tratamiento y posteriormente, cada 12 semanas. Las medidas de los resultados de eficacia principales fueron: tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de la respuesta (DdR) evaluada por una revisión central independiente (RCI). En pacientes con CBCm sin lesiones diana externamente visibles, la TRO fue determinada por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). En pacientes con lesiones diana externamente visibles (CBCla y CBCm), la TRO fue determinada por un criterio de valoración compuesto que integró las evaluaciones de la RCI de datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografía médica digital (criterios de la OMS).

Se incluyó un total de 138 pacientes con CBC avanzado en el análisis de eficacia del estudio 1620. De estos, el 39 % tenía CBCm y el 61 % CBCla. En pacientes con CBCla, la mediana de edad fue de 70 años (de 42 a 89 años); el 67 % eran varones; el 68 % eran caucásicos y para el 32 % no se informó la raza o era desconocida; el 61 % presentaba un valor PS de 0 según el ECOG y el 39 % un valor PS de 1 según el ECOG; el 83 % de los pacientes se había sometido al menos a 1 cirugía previa relacionada con el cáncer y el 50 % había recibido radioterapia previa. En pacientes con CBCm, la mediana de edad fue de 63.5 años (de 38 a 90 años); el 70 % eran varones; el 87 % eran caucásicos y para el 13 % no se informó la raza o era desconocida; el 67 % presentaba un valor PS de 0 según el ECOG y el 33 % un valor PS de 1 según el ECOG; el 85 % de los pacientes se había sometido al menos a 1 cirugía previa relacionada con el cáncer y el 59 % había recibido radioterapia previa. Entre los pacientes con CBCm, el 35 % tenía metástasis a distancia únicamente, el 9 % enfermedad en ganglios linfáticos solamente y el 54 % enfermedad tanto a distancia como en ganglios linfáticos.

Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 11. Para los pacientes con respuesta, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3.1 meses (rango: de 2 a 10.5 meses) para el grupo con CBCm y de 4.3 meses (rango de 2.1 a 21.4 meses) para el grupo con CBCla.

Tabla 11: Resultados de eficacia para el estudio 1620 en el CBC

Criterios de valoración de la eficacia ^a	CBC metastásico	CBC localmente avanzado
	N=54	N=84
Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada (%)		
TRO (IC del 95 %)	22 (12, 36)	32 (22, 43)
Tasa de respuesta completa	1.9	7
Tasa de respuesta parcial	20	25
Duración de la respuesta		
Cantidad de pacientes con respuesta	N=12	N=27
Mediana de la DdR en meses ^b (rango)	16.7 (9.0 – 25.8+)	NA (2.1 – 36.8+)
Pacientes con DdR observada ≥ 6 meses, n (%)	12 (100 %)	23 (85 %)

IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; +: denota en curso en la última evaluación

^a Mediana de la duración del seguimiento: CBCm 8.4 meses; CBCla 15.9 meses.

^b Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

14.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Tratamiento de primera línea del CPCNP con LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino

Se evaluó la eficacia de LIBTAYO en combinación con quimioterapia con platino en el estudio 16113 (NCT03409614), un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo en 466 pacientes con CPCNP que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva o con CPCNP metastásico que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para el CPCNP metastásico. Los pacientes eran elegibles independientemente del estado de expresión tumoral PD-L1.

No fueron elegibles los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR, ALK o ROS1; una afección médica que requirió inmunosupresión sistémica; o enfermedad autoinmunitaria reciente o en curso que requirió terapia sistémica. Los pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales eran elegibles si habían recibido el tratamiento adecuado y habían regresado neurológicamente al estado basal durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización.

La aleatorización se estratificó según histología (escamocelular frente a no escamocelular) y expresión de PD-L1 (<1 % frente al 1 % - 49 % frente al ≥ 50 %) según el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263). Se aleatorizó a los pacientes (2:1) para recibir:

- LIBTAYO 350 mg por vía intravenosa (i.v.) cada 3 semanas durante 108 semanas más quimioterapia con platino cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Placebo i.v. cada 3 semanas durante 108 semanas más quimioterapia con platino cada 3 semanas durante 4 ciclos.

La quimioterapia con platino en cualquiera de los grupos consistió en carboplatino ABC de 5 o 6 y paclitaxel 200 mg/m²; cisplatino 75 mg/m² y paclitaxel 200 mg/m²; carboplatino ABC de 5 o 6 y pemetrexed 500 mg/m²; o cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m². El mantenimiento con pemetrexed fue obligatorio en pacientes con CPCNP no escamocelular que recibieron quimioterapia con pemetrexed en los primeros 4 ciclos de tratamiento.

El tratamiento del estudio continuó hasta la enfermedad progresiva definida en los criterios RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o 108 semanas. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas después del primer año. La medida de los resultados de eficacia principal fue la supervivencia global (SG). Las medidas de los resultados de eficacia adicionales fueron supervivencia sin progresión (SSP) y tasa de respuesta global (TRO) evaluadas por una revisión central independiente enmascarada (BICR).

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 25 a 84), el 40 % tenía 65 años o más; el 84 % eran varones; el 87 % eran caucásicos, el 13 % eran asiáticos. El quince por ciento presentó un estado funcional (PS) de 0, según el Grupo Oncológico Cooperativo de Este (ECOG) y el 84 % un PS de 1 según el ECOG; el 85 % presentó enfermedad metastásica y el 15 % enfermedad en fase IIIB o IIIC y no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, según la evaluación del investigador; el 57 % tenía histología no escamocelular y el 43 % histología escamocelular; y el 7 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales tratadas al inicio del estudio.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados a LIBTAYO en combinación con quimioterapia en comparación con el placebo combinado con quimioterapia.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 12 y la Figura 1.

Tabla 12: Resultados de eficacia del estudio 16113 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas

Criterios de valoración	LIBTAYO y quimioterapia N=312	Placebo y quimioterapia N=154
Supervivencia global		
Muertes, n (%)	132 (42)	82 (53)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	21.9 (15.5, NE)	13.0 (11.9, 16.1)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) ^b	0.71 (0.53, 0.93)	
Valor de P ^c	0.0140	
Supervivencia sin progresión, según BICR		
Eventos, n (%)	204 (65)	122 (79)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	8.2 (6.4, 9.3)	5.0 (4.3, 6.2)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) ^b	0.56 (0.44, 0.70)	
Valor de P ^c	<0.0001	
Tasa de respuesta global, según BICR (%)		
TRG (IC del 95 %) ^d	43 (38, 49)	23 (16, 30)
Tasa de respuesta completa (RC)	2.6	0
Tasa de respuesta parcial (RP)	41	23
Valor de P ^c	<0.0001	
Duración de la respuesta según BICR		
Mediana en meses ^a (rango)	15.6 (1.7, 18.7+)	7.3 (1.8, 18.8+)

BICR: revisión central independiente enmascarada; IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; +: respuesta en curso

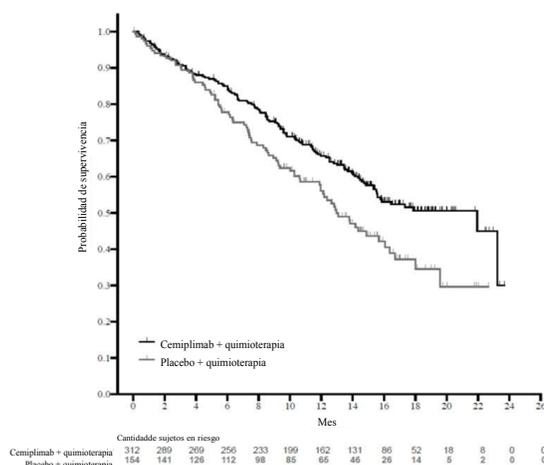
^a Basado en el método de Kaplan-Meier

^b Basado en el modelo proporcional de riesgos estratificado

^c Basado en un valor de p bilateral

^d Intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la SG en el estudio 16113



Tratamiento de primera línea del CPCNP con LIBTAYO como monoterapia

Se evaluó la eficacia de LIBTAYO en el estudio 1624 (NCT03088540), un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo realizado en 710 pacientes con CPCNP localmente avanzado que no eran candidatos para resección quirúrgica ni quimiorradiación definitiva, o con CPCNP metastásico.

Solo eran elegibles los pacientes cuyos tumores tenían una expresión alta de PD-L1 (puntuación de proporción tumoral [PPT] $\geq 50\%$) determinada mediante un ensayo de inmunohistoquímica utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para el CPCNP metastásico.

No fueron elegibles los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR, ALK o ROS1; que tenían una afección médica que requirió inmunosupresión sistémica; o enfermedad autoinmunitaria que requirió tratamiento en los 2 años posteriores al tratamiento o que nunca habían fumado. Los pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales eran elegibles si habían recibido el tratamiento adecuado y habían regresado neurológicamente al estado basal durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización.

La aleatorización se estratificó según histología (no escamocelular frente a escamocelular) y región geográfica (Europa frente a Asia frente a resto del mundo). Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para que recibieran LIBTAYO 350 mg por vía intravenosa (i.v.) cada 3 semanas durante un período de hasta 108 semanas o de 4 a 6 ciclos de quimioterapia con doblete de platino seguido por mantenimiento opcional con pemetrexed para los pacientes con histología no escamocelular que recibieran un tratamiento con pemetrexed.

El tratamiento con LIBTAYO continuó hasta la enfermedad progresiva definida por los criterios RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta 108 semanas. Los pacientes que presentaron enfermedad progresiva definida por los criterios RECIST evaluados por el CRI en tratamiento con LIBTAYO podían continuar el tratamiento con LIBTAYO (hasta 108 semanas más) con la adición de 4 ciclos de quimioterapia específica de la histología hasta que se observara una mayor progresión. De los 203 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia que presentaban progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST 1.1 y evaluada por el CRI, 150 (74 %) pacientes cambiaron al tratamiento con LIBTAYO. Cada 9 semanas se evaluó el estado tumoral. Las medidas de los resultados de eficacia principales fueron supervivencia global (SG) y supervivencia sin progresión (SSP). Otra medida de los resultados de eficacia adicional fue la tasa de respuesta objetiva (TRO).

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 31 a 84), el 45 % tenía 65 años o más; el 85 % eran varones; el 86 % eran caucásicos; el 11 % eran asiáticos y el 0.6 % eran negros. El nueve por ciento eran hispanos o latinos. El veintisiete por ciento presentaba un valor PS de 0 según el ECOG y el 73 % un valor PS de 1 según el ECOG; el 84 % presentó enfermedad metastásica y el 16 % enfermedad en fase IIIB o IIIC y no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, según la evaluación del investigador; el 56 % tenía histología no escamocelular y el 44 % histología escamocelular; y el 12 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales tratadas al inicio del estudio.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SSP para los pacientes aleatorizados a LIBTAYO en comparación con la quimioterapia.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13 y la Figura 2.

Tabla 13: Resultados de eficacia del estudio 1624 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas

Criterios de valoración	LIBTAYO N=356	Quimioterapia N=354
Supervivencia global		
Cantidad de muertes (%)	108 (30)	141 (40)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	22.1 (17.7, NE)	14.3 (11.7, 19.2)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) ^b	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor de P	0.0022	
Supervivencia sin progresión, según BICR		
Cantidad de eventos (%)	201 (57)	262 (74)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	6.2 (4.5, 8.3)	5.6 (4.5, 6.1)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) ^b	0.59 (0.49, 0.72)	
Valor de P	<0.0001	
Tasa de respuesta global, según BICR (%)^c		
TRO (IC del 95 %)	37 (32, 42)	21 (17, 25)
Tasa de respuesta completa (RC)	3	1
Tasa de respuesta parcial (RP)	33	20
Duración de la respuesta según BICR		
Mediana en meses (rango)	21.0 (1.9+, 23.3+)	6.0 (1.3+, 16.5+)

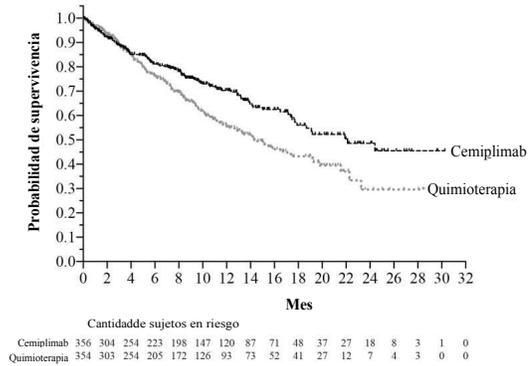
BICR: revisión central independiente enmascarada; IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; +: respuesta en curso

^a Basado en el método de Kaplan-Meier

^b Basado en el modelo proporcional de riesgos estratificado

^c Intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la SG en el estudio 1624



16. CÓMO SE SUMINISTRA/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) inyectable es una solución incolora a amarilla clara, transparente a ligeramente opalescente que tiene cantidades traza de partículas translúcidas a blancas. Se suministra en una caja con 1 vial unidosos de:

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

Conserve en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en la caja original. Proteja de la luz. No congele ni agite.

17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique al paciente que lea el etiquetado del paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

Informe a los pacientes que LIBTAYO puede causar reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, incluso lo siguiente (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*):

- Neumonitis: indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica ante signos o síntomas de neumonitis, incluidos síntomas nuevos de tos, dolor torácico o falta de aire o el empeoramiento de estos síntomas.
- Colitis: indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica ante signos o síntomas de colitis, incluidos diarrea, sangre o moco en las heces o dolor abdominal intenso.
- Hepatitis: indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica ante signos o síntomas de hepatitis.
- Endocrinopatías: indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica ante signos o síntomas de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis o diabetes mellitus tipo 1.
- Nefritis: indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica ante signos o síntomas de nefritis.
- Reacciones adversas dermatológicas: indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si desarrollan una nueva erupción cutánea.

Reacciones relacionadas con la infusión

Indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyético o rechazo del trasplante de órgano sólido

Indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de complicaciones después de un TCMH alogénico o de rechazo a trasplante de órgano sólido (*consulte Advertencias y precauciones [5.1, 5.3]*).

Toxicidad embrionaria-fetal

Indique a las mujeres con capacidad para procrear de la posibilidad de que LIBTAYO pueda causar daños al feto y que deben informar a su proveedor de atención médica en caso de confirmación o sospecha de embarazo (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*) y *Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*.

Informe a las mujeres con capacidad para procrear que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de LIBTAYO (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.3]*).

Lactancia

Indique a las pacientes mujeres que no amamenten mientras reciban LIBTAYO ni durante al menos 4 meses después de la última dosis (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.2]*).

REGENERON®

Fabricado por:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591-6707
Licencia en EE. UU. n.º 1760

Comercializado por:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)
© 2024 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Todos los derechos reservados.

GUÍA DEL MEDICAMENTO

LIBTAYO®
(cemiplimab-rwlc)
en inyección

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LIBTAYO?

LIBTAYO es un medicamento que puede tratar tipos específicos de cánceres al trabajar con el sistema inmunitario. LIBTAYO puede hacer que el sistema inmunitario ataque órganos y tejidos normales en cualquier área del cuerpo y puede afectar la manera en que estos funcionan. Estos problemas a menudo se tornan severos o atentan contra la vida y pueden causar la muerte. Puede presentar más de uno de estos problemas a la misma vez. Estos problemas pueden suceder en cualquier momento durante el tratamiento o hasta después de finalizado el tratamiento.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún signo o síntoma nuevo o empeoramiento de estos, incluido:

Problemas pulmonares.

- tos
- falta de aliento
- dolor de pecho

Problemas intestinales.

- diarrea (heces sueltas) o evacuaciones más frecuentes de lo normal
- heces color negro, alquitranadas, pegajosas o con sangre o mucosidad
- dolor severo o sensibilidad en el área del estómago (abdomen)

Problemas hepáticos.

- color amarillento de la piel o el blanco de los ojos
- náuseas o vómitos severos
- dolor en el lado derecho del área del estómago (abdomen)
- orina oscura (color té)
- sangrado o formación de moretones más fáciles de lo normal

Problemas de las glándulas hormonales.

- dolor de cabeza que no desaparece o dolores de cabeza inusuales
- sensibilidad de los ojos a la luz
- problemas visuales
- latidos del corazón rápidos
- aumento de la sudoración
- cansancio extremo
- aumento de peso o pérdida de peso
- sensación de más hambre o sed de lo normal
- orinar más frecuente de lo normal
- pérdida del cabello
- sensación de frío
- estreñimiento
- ronquera
- mareo o desmayo
- cambios del estado de ánimo o el comportamiento, como disminución de la libido, irritabilidad u olvidos

Problemas renales.

- disminución de la cantidad de orina
- sangre en la orina
- hinchazón de los tobillos
- pérdida de apetito

Problemas de la piel.

- erupción
- picor
- ampollas o descamación de la piel
- llagas o úlceras dolorosas en la boca o la nariz, la garganta o el área genital
- fiebre o síntomas similares a la influenza
- hinchazón de los ganglios linfáticos

También pueden ocurrir problemas en otros órganos y tejidos. Estos no son todos los signos y los síntomas de los problemas del sistema inmunitario que pueden ocurrir con LIBTAYO. Llame o visite a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún signo o síntoma nuevo o empeoramiento, que pueden incluir los siguientes:

- dolor de pecho, latidos del corazón irregulares, falta de aliento, o hinchazón de los tobillos
- confusión, somnolencia, problemas de la memoria, cambios en el estado de ánimo o el comportamiento, rigidez del cuello, problemas del equilibrio, cosquilleo o entumecimiento de los brazos o las piernas
- visión doble, visión borrosa, sensibilidad a la luz, dolor de los ojos, cambios en la visión
- dolor o debilidad muscular persistente o severa, calambres musculares
- recuentos bajos de glóbulos rojos, formación de moretones

Reacciones a la infusión que, a menudo, pueden ser severas o poner en riesgo la vida. Los signos y síntomas de reacciones a la infusión pueden incluir los siguientes:

- náuseas
- vómitos
- escalofrío o temblores
- picazón o erupción cutánea
- rubor
- falta de aliento o sibilancia
- mareos
- sensación de desmayo
- fiebre
- dolor de espalda o cuello
- hinchazón facial

Rechazo de un órgano trasplantado. Su proveedor de atención médica debe indicarle qué signos y síntomas debe notificar para darle seguimiento, según el tipo de trasplante de órgano que tenga.

Complicaciones, incluida enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), en personas que han recibido un trasplante de médula ósea (células madre) que usa células madre del donante (alogénico). Estas complicaciones pueden ser graves y causar la muerte. Estas complicaciones pueden ocurrir si recibió un trasplante antes o después de recibir tratamiento con LIBTAYO. Su proveedor de atención médica le dará seguimiento para estas complicaciones.

Buscar tratamiento médico de inmediato puede ayudar a que estos problemas no se agraven. Su proveedor de atención médica estará pendiente de estos problemas durante su tratamiento con LIBTAYO. Su proveedor de atención médica puede tratarlo con medicamentos corticosteroides o reemplazo hormonal. Es posible que su proveedor de atención médica también tenga que retrasar o suspender totalmente el tratamiento de LIBTAYO si usted presenta efectos secundarios severos.

¿Qué es LIBTAYO?

LIBTAYO es un medicamento recetado usado para tratar a personas con:

- Un tipo de cáncer de la piel conocido como carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEC). LIBTAYO puede usarse para tratar el CCEC que se ha propagado o no puede curarse mediante cirugía o radiación.

- Un tipo de cáncer de la piel conocido como carcinoma de células basales (CCB).
 - LIBTAYO puede usarse cuando su CCB no puede extirparse mediante cirugía (CCB localmente avanzado) o cuando se ha propagado (CCB metastásico), **y**
 - ha recibido previamente tratamiento con un inhibidor de la vía hedgehog (HHI), **o**
 - no puede recibir tratamiento con un HHI.
- Adultos con un tipo de cáncer pulmonar conocido como cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).
 - LIBTAYO puede usarse en combinación con quimioterapia que contenga un medicamento con platino como primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:
 - no se ha propagado fuera del pecho (cáncer de pulmón localmente avanzado) y no puede someterse a cirugía o quimioterapia con radiación, **o**
 - su cáncer de pulmón se ha propagado a otras áreas del cuerpo (cáncer de pulmón metastásico), **y**
 - su tumor no tiene anomalías genéticas en "EGFR", "ALK" o "ROS1".
 - LIBTAYO puede usarse como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:
 - no se ha propagado fuera del pecho (cáncer de pulmón localmente avanzado) y no puede someterse a cirugía o quimioterapia con radiación, **o**
 - su cáncer de pulmón se ha propagado a otras áreas del cuerpo (cáncer de pulmón metastásico), **y**
 - su tumor es positivo a niveles elevados de "PD-L1" **y**
 - su tumor no tiene anomalías genéticas en "EGFR", "ALK" o "ROS1".

No se sabe si LIBTAYO es seguro y eficaz en niños.

Antes de recibir LIBTAYO, informe a su proveedor de atención médica acerca de todos sus padecimientos, incluido si:

- Tiene problemas del sistema inmunitario, como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus.
- Ha recibido un trasplante de órgano.
- Ha recibido o tiene planes de recibir un trasplante de células madre que usa células madre de un donante (allogénico).
- Ha recibido radioterapia en el área del pecho.
- Tiene un padecimiento que afecta el sistema nervioso, como miastenia grave o el síndrome de Guillain-Barré.
- Está embarazada o tiene planes de estar embarazada. LIBTAYO puede causar daño al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con LIBTAYO.
- Debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por al menos 4 meses después de la última dosis de LIBTAYO. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que puede usar durante este tiempo.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o piensa que puede estar embarazada durante el tratamiento con LIBTAYO.
- Está lactando o tiene planes de lactar. No se sabe si LIBTAYO pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y por al menos 4 meses después de la última dosis de LIBTAYO.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los recetados y los que no requieren receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibirá LIBTAYO?

- Su proveedor de atención médica le administrará LIBTAYO en una línea intravenosa (i.v.) por 30 minutos.
 - LIBTAYO, por lo regular, se administra cada 3 semanas.
 - Su proveedor de atención médica decidirá cuántos tratamientos necesitará.
 - Su proveedor de atención médica ordenará análisis de sangre para verificar los efectos secundarios.
- Si no asiste a una cita, llame a su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramar su cita.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LIBTAYO?

LIBTAYO puede causar efectos secundarios graves.

- Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LIBTAYO?".

Los efectos secundarios más frecuentes de LIBTAYO incluyen los siguientes:

- cansancio
- dolor muscular u óseo
- erupción cutánea
- diarrea
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)

Los efectos secundarios más frecuentes de LIBTAYO cuando se usa en combinación con quimioterapia que contiene platino incluyen los siguientes:

- pérdida de cabello
- dolor muscular u óseo
- náuseas
- cansancio
- entumecimiento, dolor, hormigueo o ardor en las manos o los pies
- disminución del apetito

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LIBTAYO.

Llame a su médico para solicitar consejo médico acerca de los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general acerca del uso seguro y eficaz de LIBTAYO.

Algunas veces, los medicamentos se recetan para propósitos aparte de los mencionados en la Guía del Medicamento. Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información de LIBTAYO escrita para profesionales de la salud.

¿Qué ingredientes tiene LIBTAYO?

Ingrediente activo: cemiplimab-rwlc

Ingredientes inactivos: L-histidina, monoclóhidrato monohidrato de L-histidina, sucrosa, L-prolina, Polisorbato 80 y agua para inyección,

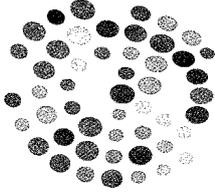
USP Fabricado por: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591-6707 Licencia en los EE. UU. Núm. 1760

Comercializado por: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

Para obtener más información, llame al 1-877-542-8296

© 2023 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Todos los derechos reservados.



TRANSLATION CERTIFICATION

Affidavit of Accuracy

Project number: O-307351

Delivered on: 06/21/24

Customer name: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Job name: LIBTAYO Spanish PI/Med Guide Combo – Digital

English Code Number: US.LIB.24.01.0019

Spanish Code Number: US.LIB.24.04.0071

Electronic File Name Rcvd:

US.LIB.24.01.0019 - LIBTAYO 2 Column Web PI & Medication Guide - Updated April 2024

Electronic File Name Dlvr:

US.LIB.24.04.0071 - LIBTAYO Spanish PI/Med Guide Combo – Digital

We, at CQ fluency, have assured ourselves of the professional competence and certification of our linguists. We have faithfully reviewed the translation of the above document from **English into Spanish**. We have proofread the translation. We hereby certify that nothing has been omitted or added and that to the best of our knowledge and ability, this is a true and correct translation of the original document.

Christopher Barone

Senior Project Manager

CQ fluency

ATA Member number: 228954

CQ fluency

2 University Plaza, Suite 406
Hackensack, NJ 07601

p: 201.487.8007

f: 201.487.8052

CQfluency.com

translation
localization
interpretation
transcreation
multicultural
solutions