

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE CEMIPIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO QUE NO PUEDAN SER TRATADOS CON CIRUGÍA CURATIVA O RADIOTERAPIA CURATIVA

1. RESUMEN

- Cemiplimab a dosis de 350 mg iv cada 21 días está indicado en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas cutáneo metastásico o localmente avanzado que no sean candidatos a cirugía o radioterapia.
- Cemiplimab, es un antiuero monoclonal IgG4 que se une al receptor de muerte celular programada -1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2.
- Ha mostrado en dos ensayos clínicos (fase 1 expansión y fase 2) una elevada tasa de respuestas parciales en comparación con cohortes históricas.
- Tiene una categoría 3 de la escala de beneficio clínico de ESMO.
- Se recomienda mantener el tratamiento hasta progresión, toxicidad inaceptable, un máximo de 96 semanas.

2. TÍTULO: CEMIPIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO QUE NO PUEDAN SER TRATADOS CON CIRUGÍA CURATIVA O RADIOTERAPIA CURATIVA

3. FECHA DE EVALUACIÓN: julio de 2019

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

Dosis recomendada

La dosis recomendada de cemiplimab es de 350 mg, cada 3 semanas, administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos.

El tratamiento puede continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

No se recomiendan reducciones de dosis. Puede ser necesario el retraso de la dosificación o la interrupción del tratamiento en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. En la Tabla 1 se presentan las modificaciones recomendadas para controlar las reacciones adversas.

En la Tabla 1 se describen las pautas detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas			
Reacción adversa	Gravedad^a	Modificación de dosis	Intervención adicional
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir CEMIPILIMAB	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar CEMIPILIMAB si la neumonitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 o grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Colitis	Grado 2 o 3	Interrumpir CEMIPILIMAB	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual

		Reanudar CEMIPILIMAB si la colitis o diarrea mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o grado 3 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT >3 y $\leq 5 \times$ LSN o bilirrubina total $>1,5$ y $\leq 3 \times$ LSN	Interrumpir CEMIPILIMAB	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar CEMIPILIMAB si la hepatitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente o vuelve a los valores iniciales de AST o ALT después de completar la reducción gradual de corticosteroides	
	Grado ≥ 3 con AST o ALT $>5 \times$ LSN o bilirrubina total $>3 \times$ LSN	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Hipotiroidismo	Grado 3 o 4	Interrumpir CEMIPILIMAB	Iniciar la sustitución de la hormona tiroidea según lo indicado clínicamente
		Reanudar CEMIPILIMAB cuando el hipotiroidismo vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Interrumpir CEMIPILIMAB	Iniciar tratamiento sintomático
		Reanudar CEMIPILIMAB cuando el hipertiroidismo vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	

Hipofisitis	Grado de 2 a 4	Interrumpir CEMIPILIMAB	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual y una sustitución hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanudar CEMIPILIMAB si la hipofisitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente o si es clínicamente estable	
Insuficiencia suprarrenal	Grado de 2 a 4	Interrumpir CEMIPILIMAB	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar CEMIPILIMAB si la insuficiencia suprarrenal mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente o es clínicamente estable	
Diabetes mellitus tipo 1	Grado 3 o 4 (hiperglucemia)	Interrumpir CEMIPILIMAB	Iniciar tratamiento con anti-hiperglucemiantes según lo indicado clínicamente
		Reanudar CEMIPILIMAB cuando la diabetes mellitus vuelva a grado de 0 a 1 o esté clínicamente estable	
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 que dura más de 1 semana, grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis tóxica epidérmica (TEN)	Interrumpir CEMIPILIMAB	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar CEMIPILIMAB si la reacción de la piel mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	

	Grado 4 o SJS o TEN confirmado	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Reacciones cutáneas inmunomediadas u otras reacciones adversas inmunomediadas en pacientes con tratamiento previo con idelalisib	Grado 2	Interrumpir CEMIPILIMAB	Iniciar de inmediato tratamiento sintomático, incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual

		Reanudar CEMIPILIMAB si la reacción cutánea u otra reacción adversa inmunomediada mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 (excluyendo endocrinopatías) o grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Iniciar de inmediato el tratamiento sintomático, incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Nefritis	Grado 2	Interrumpir CEMIPILIMAB	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar CEMIPILIMAB si la nefritis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una

			reducción gradual
Otras reacciones adversas inmunomediadas (incluyendo, entre otros meningitis, encefalomiелitis paraneoplásica, artritis, síndrome de GuillainBarré, encefalitis, polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, inflamación del sistema nervioso central, miocarditis autoinmune, y púrpura trombocitopénica inmune, mialgia, síndrome de Sjogren, vasculitis, miastenia gravis) ^b	Reacciones adversas que se manifiestan bajo la apariencia de signos clínicos o síntomas inmunomediados de grado 3 no descritos anteriormente	Interrumpir CEMIPIMAB	Iniciar tratamiento sintomático
		Reanudar CEMIPIMAB si la sintomatología de dichas reacciones adversas inmunomediadas mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente	
	- Reacción adversa de grado 4 (excluyendo endocrinopatías) - Reacción adversa grave recurrente inmunomediada de grado 3 - Reacciones adversas inmunomediadas persistentes de grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más (excluyendo endocrinopatías) - Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Reacción relacionada con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión	Iniciar tratamiento sintomático
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

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

^a El grado de toxicidad se debe establecer con la versión actual del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* para acontecimientos adversos. (NCI CTCAE).

^b Observado con CEMIPIMAB o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1.

Tarjeta de información para el paciente

Todos los prescriptores de CEMIPLIMAB deben estar familiarizados con los materiales educativos e informar a los pacientes acerca de la tarjeta de información para el paciente, y explicarles qué hacer en caso de que experimenten algún síntoma de reacciones adversas inmunomediadas y reacciones relacionadas con la perfusión. El médico proporcionará esta tarjeta de información a cada paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CEMIPLIMAB en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada. La exposición a cemiplimab es similar en todos los grupos de edad.

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de CEMIPLIMAB para pacientes con insuficiencia renal. Existen datos limitados de CEMIPLIMAB en pacientes con insuficiencia renal grave CLcr <30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. CEMIPLIMAB no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No hay datos suficientes en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave para recomendaciones de dosificación.

Forma de administración

CEMIPLIMAB es para administración por vía intravenosa. Se debe administrar por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja afinidad proteica, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micras a 5 micras).

No se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 4.12.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados a continuación:

L-histidina

Monohidrocloreuro de L-histidina monohidrato Sacarosa

L-prolina

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Reacciones adversas inmunomediadas

Se han observado reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales con cemiplimab (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden implicar cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones inmunomediadas se manifiestan inicialmente durante el tratamiento con cemiplimab; sin embargo, las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir después de la interrupción de cemiplimab.

Las reacciones adversas inmunomediadas se deben controlar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, terapia hormonal sustitutiva (si está clínicamente indicada) y corticosteroides. En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe evaluar a los pacientes para confirmar que se trata de una reacción adversa inmunomediada y para excluir otras posibles causas. Según la gravedad de la reacción adversa, cemiplimab se debe retirar o interrumpir de forma permanente (ver sección 4.2)

Neumonitis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado neumonitis inmunomediada, definida como la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Según lo indicado en base a la evaluación clínica, se debe evaluar a los pacientes con sospecha de neumonitis con diagnóstico radiológico, y controlarlo con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Colitis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado diarrea o colitis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis, y controlarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, agentes antidiarreicos, y corticosteroides (ver sección 4.2).

Hepatitis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado hepatitis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). Según lo indicado en base a la evaluación clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar resultados anómalos de pruebas hepáticas antes y periódicamente durante el tratamiento, y controlarlo con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Endocrinopatías inmunomediadas

En pacientes que reciben cemiplimab se han observado endocrinopatías inmunomediada, definidas como endocrinopatías emergentes del tratamiento sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8).

Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

En pacientes que reciben cemiplimab se han observado trastornos de la tiroides inmunomediadas. Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento según lo indicado en base a la evaluación clínica (ver sección 4.8). Los pacientes se deben tratar con terapia hormonal sustitutiva (si está indicado) y modificaciones en el tratamiento con cemiplimab. El hipertiroidismo se debe manejar de acuerdo con la práctica médica estándar (ver sección 4.2).

Hipofisitis

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado hipofisitis inmunomediada (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y tratarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado insuficiencia suprarrenal (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento, y controlarlo con modificaciones al tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Diabetes mellitus tipo I

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado diabetes mellitus tipo I inmunomediada, incluyendo cetoacidosis diabética (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar hiperglucemia y signos y síntomas de diabetes según lo indicado en base a la evaluación clínica, y controlarlo con anti-hiperglucemiantes orales o insulina y modificaciones en el tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.2).

Se debe retirar cemiplimab y administrar anti-hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglucemia grave o que pueden ser mortales (grado ≥ 3). Se debe reanudar cemiplimab cuando se logre el control metabólico con el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes (ver sección 4.2).

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se han notificado reacciones adversas cutáneas inmunomediadas relacionadas con el tratamiento con cemiplimab, definidas por el uso de corticosteroides sistémicos sin una etiología alternativa clara, incluidas reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (TEN) (algunos casos mortales), y otras reacciones cutáneas como erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles sospechas de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Se debe controlar a los pacientes con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Ocurrieron casos de SJS, TEN mortal y estomatitis después de 1 dosis de cemiplimab en pacientes con exposición previa a idelalisib, que estaban participando en un ensayo clínico que evaluó cemiplimab en linfoma no Hodgkin (LHN) y quienes tuvieron una exposición reciente a antibióticos sulfa (ver sección 4.8). Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides, como se describe anteriormente (ver sección 4.2).

Nefritis inmunomediadas

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado nefritis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8). Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Se han observado otras reacciones adversas inmunomediadas fatales y con amenaza para la vida en pacientes que reciben cemiplimab, como encefalomiелitis paraneoplásica y meningitis (ver sección 4.8 para otras reacciones adversas inmunomediadas).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas inmunomediadas y se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Cemiplimab puede causar reacciones graves o que pueden ser mortales relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión y controlarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides. Se debe interrumpir o reducir la velocidad de perfusión de cemiplimab para las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión. Se debe interrumpir la perfusión y se debe discontinuar cemiplimab de forma permanente para las reacciones relacionadas con la perfusión graves (grado 3) o que pueden ser mortales (grado 4) (ver sección 4.2).

Pacientes excluidos de estudios clínicos

No se incluyeron en el estudio principal los pacientes que tenían infecciones activas o que estaban inmunocomprometidos.

En ausencia de datos, se debe usar cemiplimab con precaución en estas poblaciones después de una evaluación cuidadosa del balance riesgo beneficio para el paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción medicamento-medicamento con cemiplimab.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar a usar cemiplimab, a excepción de las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente) debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica y la eficacia de cemiplimab. Sin embargo, se pueden

usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar a usar cemiplimab para tratar reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis de cemiplimab.

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales con cemiplimab. No hay datos disponibles sobre el uso de cemiplimab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunológico del feto en desarrollo, lo que resulta en la muerte fetal (ver sección 5.3).

Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria y cemiplimab es una IgG4; por tanto, cemiplimab tiene el potencial de ser transmitido de madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de cemiplimab durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si cemiplimab se secreta en la leche humana. Se sabe que los anticuerpos (incluida la IgG4) se secretan en la leche humana; no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/niños en la lactancia.

Si una mujer decide ser tratada con cemiplimab, se le debe indicar que deje la lactancia mientras recibe tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre los posibles efectos de cemiplimab en la fertilidad. En monos cynomolgus sexualmente maduros, no se observaron efectos en los parámetros de evaluación de la fertilidad o en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en un período de 3 meses de estudio de evaluación de la fertilidad con dosis repetidas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cemiplimab sobre la capacidad para conducir y utilizar es nula o insignificante. Se ha notificado fatiga después del tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Es posible que con el uso de cemiplimab se produzcan reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de éstas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la interrupción de cemiplimab (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”).

Se ha evaluado la seguridad de cemiplimab en 591 pacientes con tumores sólidos avanzados, incluidos 219 pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) que recibieron cemiplimab en monoterapia en 2 estudios clínicos (R2810ONC-1423 y R2810-ONC-1540). En un 20,1% de los pacientes tratados con cemiplimab en ensayos clínicos se produjeron reacciones adversas inmunomediadas de grado 5 (0,7%), de grado 4 (1,2%) y de grado 3 (6,1%). Las reacciones adversas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en un 4,4% de los pacientes. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,1%), neumonitis (3,74%), reacciones adversas en la piel inmunomediadas (2,0%), hipertiroidismo (1,9%) y hepatitis (1,9%) (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” en la sección 4.4 y las modificaciones de tratamiento recomendadas en la sección 4.2). Las reacciones adversas fueron graves en un 8,6% de los pacientes, y provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en un 5,8% de los pacientes.

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas según la categoría de órgano, aparato o sistema y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con cemiplimab			
Sistema de clasificación de órganos, término preferente	Grado I-V (Frecuencia de la categoría)	Grado I-V (%)	Grado III-V (%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción relacionada con la perfusión	Frecuente	4,1	0
Síndrome de Sjogren	Poco frecuente	0,5	0
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Poco frecuente	0,2	0
Vasculitis	Poco frecuente	0,2	0
Trastornos endocrinos			
Hipotiroidismo	Frecuente	9,6	0
Hipertiroidismo	Frecuente	2,7	0
Diabetes mellitus tipo I ^a	Poco frecuente	0,7	0,7
Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	0,5	0,5
Hipofisitis	Poco frecuente	0,5	0,5

Tiroiditis	Poco frecuente	0,2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Encefalomiелitis paraneoplásica	Poco frecuente	0,2	0,2
Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	Poco frecuente	0,5	0
Encefalitis	Poco frecuente	0,5	0,5
Meningitis ^b	Poco frecuente	0,5	0,5
Síndrome de Guillain-Barré	Poco frecuente	0,2	0,2
Inflamación del sistema nervioso central	Poco frecuente	0,2	0
Neuropatía periférica ^c	Poco frecuente	0,5	0
Miastenia gravis	Poco frecuente	0,2	0
Trastornos oculares			
Queratitis	Poco frecuente	0,5	0
Trastornos cardiacos			
Miocarditis ^d	Poco frecuente	0,5	0,5
Pericarditis	Poco frecuente	0,5	0,5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis	Frecuente	5,9	2,3
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea ^e	Muy frecuente	13,2	0,5
Estomatitis	Frecuente	2,4	0
Trastornos hepatobiliares			
Hepatitis ^f	Frecuente	1,4	1,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Rash ^g	Muy frecuente	23,3	1,4
Prurito ^h	Muy frecuente	12,3	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Frecuente	5,0	0
Dolor musculoesquelético ⁱ	Frecuente	4,1	0,5
Artritis ^j	Frecuente	1,4	0,5
Debilidad muscular	Poco frecuente	0,9	0
Trastornos renales y urinarios			
Nefritis	Poco frecuente	0,5	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ^k	Muy frecuente	21,5	0,9
Exploraciones complementarias			
Alanina aminotransferasa elevada	Frecuente	5,5	0,5
Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente	5,0	0,9
Fosfatasa alcalina sérica elevada	Frecuente	2,7	0
Creatinina sérica elevada	Frecuente	1,8	0

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

- a. La diabetes mellitus tipo I es una denominación general que engloba diabetes mellitus, cetoacidosis diabética y diabetes mellitus tipo I.
- b. Meningitis es una denominación general que engloba meningitis y meningitis aséptica. ^c Neuropatía periférica es una denominación general que engloba neuropatía periférica y neuritis. ^d Miocarditis es una denominación general que engloba miocarditis autoinmune y miocarditis.
- e. Diarrea es una denominación general que engloba diarrea y colitis.
- f. Hepatitis es una denominación general que engloba hepatitis y hepatitis autoinmune. g.

Rash cutáneo es una denominación general que engloba: erupción maculopapular, erupción, dermatitis, erupción generalizada, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa, eritema, penfigoide, psoriasis, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica y reacción cutánea. h.

Prurito es una denominación general que engloba prurito y prurito alérgico.

ⁱ Dolor musculoesquelético es una denominación general que engloba: dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, cervicalgia y dolor en las extremidades. j.

Artritis es una denominación general que engloba artritis y poliartritis.

k. Fatiga es una denominación general que engloba fatiga y astenia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las reacciones adversas descritas a continuación se basan en la seguridad de cemiplimab evaluada en 591 pacientes en estudios clínicos no controlados.

Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4)

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada se produjo en 22 (3,7%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 pacientes (0,3%) con neumonitis de grado 5, 2 pacientes (0,3%) con neumonitis de grado 4, y 6 pacientes (1,0%) con neumonitis de grado 3. La neumonitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 11 (1,9%) de los 591 pacientes. Entre los 22 pacientes con neumonitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 3,8 meses (intervalo: de 7 días a 18 meses) y la mediana de la duración de la neumonitis fue de 21,5 días (intervalo: de 5 días a 6,5 meses). Dieciocho pacientes (3,0%) recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 8,5 días (intervalo: de 1 día a 5,9 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la neumonitis en 14 (63,6%) de los 22 pacientes.

Colitis inmunomediada

La diarrea o la colitis inmunomediada se produjeron en 7 (1,2%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 pacientes (0,3%) con diarrea o colitis inmunomediada de grado 3. La diarrea o la colitis inmunomediada provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 1 (0,2%) de 591 pacientes. Entre los 7 pacientes con diarrea o colitis inmunomediada la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 3,8 meses (intervalo: de 15 días a 6,0 meses) y la mediana de la duración de la diarrea o la colitis inmunomediada fue de 30 días (intervalo: de 4 días a 8,6 meses). Cuatro pacientes (0,7%) con diarrea o colitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 29 días (intervalo: de 19 días a 2,0 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la diarrea o la colitis inmunomediada en 4 (57,1%) de los 7 pacientes.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis inmunomediada se produjo en 11 (1,9%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con grado 5, 1 paciente (0,2%) con grado 4 y 9 pacientes (1,5%) con grado 3. La hepatitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 5 (0,8%) de los 591 pacientes. Entre los 11 pacientes con hepatitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,0 mes (intervalo: de 7 días a 4,2 meses) y la mediana de la duración de la hepatitis fue de 15 días (intervalo: de 8 días a 2,7 meses). Diez pacientes (1,7%) con hepatitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 10,5 días (intervalo: de 2 días a 1,9 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la hepatitis en 8 (72,7%) de los 11 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Se produjo hipotiroidismo en 42 (7,1%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con hipotiroidismo de grado 3. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido al hipotiroidismo. En los 42 pacientes con hipotiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 15 días a 18,9 meses).

Se produjo hipertiroidismo en 11 (1,9%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con hipertiroidismo de grado 3. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido al hipertiroidismo. Entre los 11 pacientes con hipertiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,9 meses (intervalo: de 28 días a 14,8 meses).

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 3 (0,5%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido a la insuficiencia suprarrenal. Entre los 3 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 11,5 meses (intervalo: de 10,4 meses a 12,3 meses). Uno de los 3 pacientes recibió tratamiento con corticosteroides sistémicos.

Se produjo hipofisitis inmunomediada en 1 (0,2%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab. El acontecimiento fue hipofisitis de grado 3.

Se produjo diabetes mellitus tipo I sin etiología alternativa en 4 (0,7%) de los 591 pacientes, incluidos 3 pacientes (0,5%) con diabetes mellitus tipo I de grado 4 y 1 paciente (0,2%) con diabetes mellitus tipo I de grado 3. La diabetes mellitus tipo I provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 1 (0,2%) de los 591 pacientes. En los 4 pacientes con diabetes mellitus tipo I, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,3 meses (intervalo: de 28 días a 6,2 meses).

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se produjeron reacciones adversas cutáneas inmunomediadas en 12 (2,0%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 6 pacientes (1,0%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas de grado 3. Las reacciones adversas cutáneas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 2 (0,3%) de 591 pacientes. Entre los 12 pacientes con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,5 meses (intervalo: de 2 días a 10,9 meses) y la mediana de la duración fue de 4,4 meses (intervalo: de 14 días a 9,6 meses). Nueve pacientes (1,5%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una

mediana de duración de 16 días (intervalo: de 7 días a 2,6 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución en 6 (50%) de los 12 pacientes.

Nefritis inmunomediada

La nefritis inmunomediada se produjo en 3 (0,5%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 pacientes (0,3%) con nefritis inmunomediada de grado 3. La nefritis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 1 (0,2%) de los 591 pacientes. Entre los 3 pacientes con nefritis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,8 meses (intervalo: de 29 días a 4,1 meses) y la mediana de la duración de la nefritis fue de 18 días (intervalo: de 9 días a 29 días). Dos pacientes (0,3%) con nefritis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 1,5 meses (intervalo: de 16 días a 2,6 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la nefritis en todos los pacientes.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas de importancia clínica que figuran a continuación se produjeron con una incidencia inferior al 1% de los 591 pacientes tratados con cemiplimab. Estos acontecimientos fueron de Grado 3 o inferior a menos que se indique lo contrario:

Trastornos del sistema nervioso: meningitis^a (grado 4) encefalomielitis paraneoplásica (grado 5), síndrome de Guillain-Barré, inflamación del sistema nervioso central, polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, encefalitis^b, miastenia gravis, neuropatía periférica.

Trastornos cardíacos: miocarditis^c, pericarditis.

Trastornos del sistema inmunológico: púrpura trombocitopénica inmune.

Trastornos vasculares: vasculitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, artritis^d, síndrome de Sjogren.

Trastornos oculares: queratitis.

Trastornos gastrointestinales: estomatitis. ^a Incluye meningitis y meningitis aséptica

^b Incluye encefalitis y encefalitis no infecciosa ^c Incluye miocarditis autoinmune y miocarditis

^d Incluye artritis y poliartritis

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 54 (9,1%) de los 591 pacientes tratados con cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con reacción relacionada con la perfusión de grado 3. Las reacciones relacionadas con la perfusión provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 2 pacientes (0,3%). Los síntomas más frecuentes de las reacciones relacionadas con la perfusión fueron:

náuseas, pirexia, vómitos, dolor abdominal, escalofríos y rubefacción. Todos los pacientes se recuperaron de las reacciones relacionadas con la perfusión.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá realizar una monitorización rigurosa de los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, y para administrarles el tratamiento sintomático adecuado.

4.10 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra cemiplimab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos puede ser engañosa. Se midieron anticuerpos anti fármaco (ADAs) en 398 de los 534 pacientes que recibieron cemiplimab y la incidencia de aparición de ADAs durante el tratamiento con cemiplimab fue de 1.3% (medidos mediante un inmunoensayo de puente electroquimioluminiscente) (ECL). En el 0.3% los ADAs fueron persistentes. En los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-cemiplimab, no hubo evidencia de alteración del perfil farmacocinético de cemiplimab.

4.11 Farmacología clínica

Mecanismo de acción

La unión de los ligandos PD-1 PD-L1 y PD-L2, al receptor PD-1 encontrado en las células T, inhibe la proliferación de células T y la producción de citocinas. La regulación al alza de los ligandos PD-1 ocurre en algunos tumores y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición del sistema inmune activo de células T en la vigilancia de tumores. Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal recombinante de inmunoglobulina humana G4 (IgG4) que se une a PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la vía de PD-1 y la inhibición mediada de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune antitumoral. En modelos de tumores singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad PD-1 dio lugar a una disminución del crecimiento de tumores.

Propiedades farmacocinéticas

Los datos de concentración se recogieron de 548 pacientes con varios tumores sólidos, incluidos 178 pacientes con CEC, que recibieron cemiplimab. Con las pautas de administración de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas y 350 mg cada 3 semanas, se observó una cinética de cemiplimab lineal y proporcional a la dosis, lo que indicó la saturación de la vía de aclaramiento mediada por la diana durante el intervalo de administración de la dosis. Se obtuvieron valores de exposición similares con la dosis de 350 mg cada 3 semanas y la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas. Con la dosis de 350 mg cada 3 semanas, la mediana de la concentración en estado estacionario de cemiplimab osciló entre una $C_{m\acute{a}x}$ de 168 mg/l y una $C_{m\acute{i}n}$ de 61 mg/l. La exposición en estado estacionario se alcanzó después de aproximadamente 4 meses de tratamiento.

Absorción

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

Distribución

Cemiplimab se distribuye principalmente por el sistema circulatorio con un volumen de distribución en estado estacionario (V_{deq}) de 5,2 l.

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento de cemiplimab es lineal en las dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas. El aclaramiento de cemiplimab después de la primera dosis es de aproximadamente 0,33 l/día. El aclaramiento total disminuye aproximadamente un 35% con el paso del tiempo, lo que da lugar a un aclaramiento en estado estacionario (CL_{eq}) de 0,21 l/día; no se consideró que la disminución en el CL resultara clínicamente significativa. La semivida en el intervalo de administración de la dosis en situación de equilibrio es de 19,4 días.

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal en la exposición de cemiplimab mediante un análisis FC de la población en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} de 60 ml/min a <89 ml/min; n = 197), moderada (CL_{cr} de 30 ml/min a <60 ml/min; n = 90) o grave (CL_{cr} <30 ml/min; n = 4). No se observaron diferencias significativas en la exposición de cemiplimab entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con un funcionamiento renal normal. No se ha estudiado cemiplimab en pacientes con CL_{cr} <25 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

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

4.12 Preparación y administración

Preparación y administración

- Inspeccione visualmente el medicamento antes de la administración para detectar partículas y decoloración. CEMIPILIMAB es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido, que puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas.

- Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas que no sean unas pocas partículas de translúcidas a blancas.
- No agite el vial.
- Extraiga 7 ml (350 mg) del vial de CEMIPLIMAB y transfíralo a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable o glucosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable. Mezclar la solución diluida por inversión suave. No agite la solución. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg/ml y 20 mg/ml.
- CEMIPLIMAB se debe administrar por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja afinidad proteica, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micras a 5 micras).
- No administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

Tiene una categoría 3 de la escala de beneficio clínico de ESMO. Podría subir a categoría 4 con resultados de calidad de vida(1). Está pendiente de confirmación con un número mayor de pacientes en el estudio 1540.

5.2. Resultados de los ensayos clínicos disponibles:

La eficacia de cemiplimab en pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo metastásico (CEC) o CEC localmente avanzado que no fueron candidatos para cirugía curativa o radiación curativa se evaluó en dos ensayos clínicos multicohorte abiertos multicéntricos, no aleatorizados (2): Estudio 1423 (Fase 1) (NCT02383212) y 1540 (Fase 2) (NCT02760498). Ambos estudios excluyeron pacientes con enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica con agentes inmunosupresores dentro de 5 años; historia del trasplante de órgano sólido; Tratamiento previo con bloqueo anti-PD-1 / PD-L1, anticuerpos u otros inhibidores del punto de control inmunitario; infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C; o puntuación de ECOG (PS) ≥ 2 .

Los pacientes recibieron cemiplimab 3 mg / kg por vía intravenosa cada 2 semanas durante hasta 48 semanas en el Estudio 1423 o hasta 96 semanas en el Estudio 1540. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o finalización del tratamiento previsto. Las evaluaciones de respuesta tumoral fueron realizadas cada 8 semanas. En el estudio fase 2, la principal medida de resultado de eficacia (objetivo primario) fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR), según lo evaluado por la revisión central independiente (RCI). Objetivos secundarios incluían la duración de la respuesta objetiva evaluada por la RCI, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y toxicidades. La respuesta objetiva se determinó según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1). El análisis de eficacia se realizó cuando todos los pacientes habían tenido la oportunidad de tener al menos 6 meses de seguimiento.

Un total de 26 pacientes con CEC se incluyeron en el Estudio 1423 y 82 pacientes en el Estudio 1540. De estos 108 pacientes, 75 tenían CEC metastásico y 33 tenían CEC localmente avanzado. La edad mediana fue de 71 años (38 a 96 años); El 85% eran hombres; El 97% eran blancos; 43% tenía ECOG PS 0 y 57% tenía ECOG PS 1; El 50% recibió al menos un tratamiento sistémico anticancerígeno previo. El 96% recibió cirugía previa relacionada con el cáncer; y el 79% recibió radioterapia previa. Entre los pacientes

con CEC metastásico, el 69% tenía metástasis a distancia y el 31% tenía solo afectación ganglionar. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia para el estudio 1423 y el estudio 1540

Resultado de eficacia*	CEC metastático N = 75	CEC localmente avanzado N = 33	CEC combinado N = 108
Tasa de respuestas objetiva confirmada			
Tasa de respuesta objetiva (95% IC)	46.7% (35.1%, 58.6%)	48.5% (30.8%, 66.5%)	47.2% (37.5%, 57.1%)
Tasa de respuesta completa (RC) †	5.3%	0%	3.7%
Tasa de respuesta parcial (RP)	41.3%	48.5%	43.5%
Duración de la respuesta			
Rango en meses	2.8 – 15.2+	1 – 12.9+	1 – 15.2+
Pacientes con duración de respuesta ≥ 6 meses, n %	21 (60%)	10 (63%)	31 (61%)

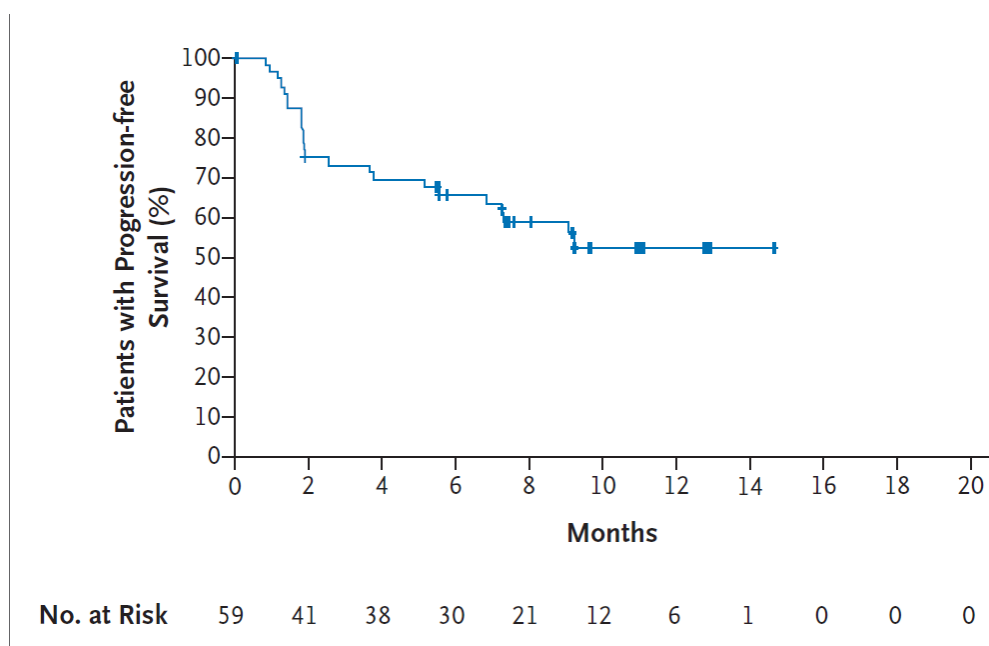
IC: intervalo de confianza; +: Indica que está en curso en la última evaluación

* Mediana de duración del seguimiento: CEC metastático: 8.1 meses; CEC localmente avanzado: 10.2 meses; CEC combinado: 8,9 meses

† Solo incluye pacientes con curación completa de afectación cutánea previa; Los pacientes con CEC localmente avanzados en el Estudio 1540 requirieron una biopsia para confirmar la respuesta completa

En la cohorte de enfermedad metastásica del estudio 1540 (fase 2), la mediana de supervivencia libre de progresión no se había alcanzado en el momento del corte de datos. El estimado probabilidad de supervivencia libre de progresión desde el inicio hasta los 12 meses fue del 53% (IC 95%, 37 a 66), según una revisión central independiente (Figura 1).

Figura 1 .Supervivencia libre de progresión en el ensayo 1540 (fase 2).



5.3. Biomarcadores:

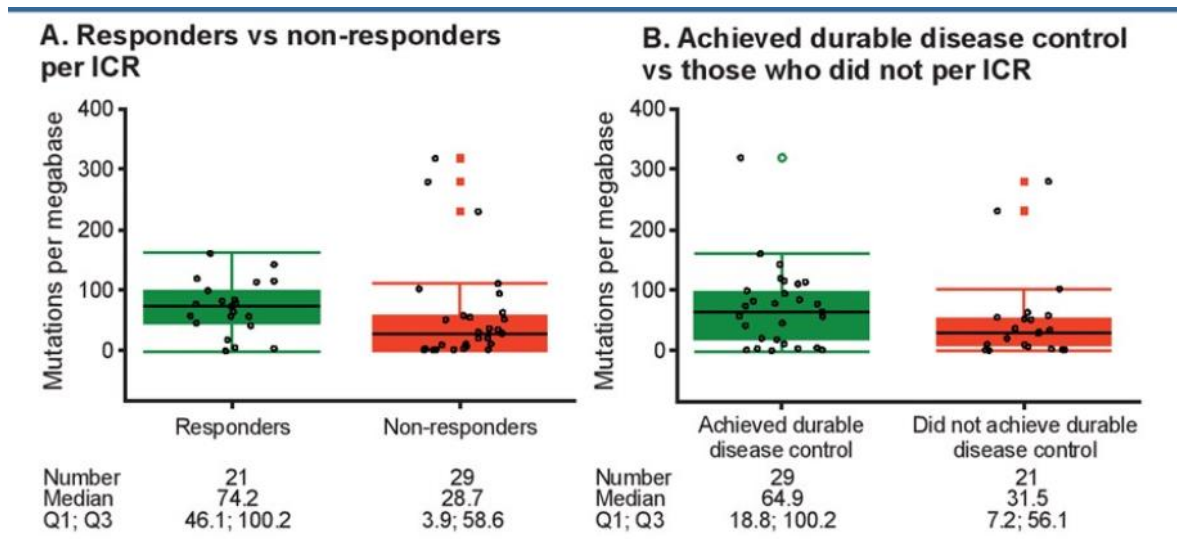
En el estudio 1428 (fase 1) la expresión de PDL-1 se midió con éxito mediante inmunohistoquímica (IHQ) en 21 de 26 pacientes (5 pacientes no evaluables). El 81% de los pacientes fueron positivos para PD-L1 (> 1% de expresión). No hubo una asociación aparente entre los resultados de la IHQ de PD-L1 y las respuestas objetivas. En el estudio en fase 2 (1540) se analizaron también los resultados de eficacia en función de la expresión de PD-L1 por IHQ de la carga mutacional (TMB). Cemiplimab resultó activo tanto en pacientes con PD-L1<1% como en ≥ 1% de expresión (3):

Tabla 4. Respuestas en función de expresión de PD-L1.

	PD-L1 <1% (N=17)	PD-L1 ≥1% (N=31)	PD-L1 ≥1–<5% (N=3)	PD-L1 ≥5–<50% (N=21)	PD-L1 ≥50% (N=7)
Best overall response, n (%)					
Complete response	1 (5.9)	4 (12.9)	0	4 (19.0)	0
Partial response	5 (29.4)	13 (41.9)	2 (66.7)	8 (38.1)	3 (42.9)
Stable disease	8 (47.1)	7 (22.6)	1 (33.3)	4 (19.0)	2 (28.6)
Progressive disease	2 (11.8)	3 (9.7)	0	1 (4.8)	2 (28.6)
Not evaluable	1 (5.9)	4 (12.9)	0	4 (19.0)	0
ORR, % (95% CI)	35.3 (14.2–61.7)	54.8 (36.0–72.7)	66.7 (9.4–99.2)	57.1 (34.0–78.2)	42.9 (9.9–81.6)
Disease control rate, % (95% CI)	82.4 (56.6–96.2)	77.4 (58.9–90.4)	100 (29.2–100)	76.2 (52.8–91.8)	71.4 (29.0–96.3)
Durable disease control rate, % (95% CI)	58.8 (32.9–81.6)	67.7 (48.6–83.3)	100 (29.2–100)	66.7 (43.0–85.4)	57.1 (18.4–90.1)

A total of 48 patients had samples available for tumor PD-L1 status assessment.

En ese mismo ensayo se ha visto una leve tendencia no significativa a mayor respuesta en pacientes con elevado TMB:



5.4. Posicionamiento del fármaco.

Debido a la ausencia de tratamientos sistémicos con eficacia demostrada en esta enfermedad, el uso de este fármaco sería adecuado como tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica y como tratamiento para la enfermedad localmente avanzada irsecable que no sea susceptible de tratamiento quirúrgico ni radioterápico curativo. Cabe destacar que aproximadamente la mitad de los pacientes de los estudios 1428 y 1540 no habían recibido ninguna terapia sistémica previa, lo cual puede situar el uso del medicamento tanto en pacientes que no han recibido terapia sistémica como en aquellos que han fracasado ya a tratamientos sistémicos previos.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

Debido a los resultados de eficacia basados en tasa de respuestas objetivas, la FDA ha concedido en septiembre de 2018 la aprobación acelerada basado en los resultados combinados de los estudios 1428 y 1540 (4). La Agencia Europea del Medicamento también ha concedido la aprobación en esta misma indicación en abril de 2019. La autorización de cemiplimab ha sido condicional. Esta autorización se concede a medicamentos que cubren una necesidad clínica no cubierta cuando el beneficio de su disponibilidad inmediata en términos de Salud Pública supera los riesgos de necesitar datos adicionales (el titular de la autorización de comercialización debe aportar datos clínicos completos cuando estén disponibles). La agencia reguladora NICE (*National Institute for Health and Cancer Excellence*) de Reino Unido ha avalado también su autorización en este contexto en mayo 2019 basándose en el coste-beneficio esperado (5).

5.6. Coste-oportunidad

Debido a la ausencia de tratamientos sistémicos con eficacia demostrada, el tratamiento con cemiplimab basándonos en datos de tasa de respuesta aporta un potencial beneficio en pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) metastásico o localmente avanzado. Se trata por tanto de un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad y su innovación es alta. No existen datos de asociación entre la tasa de respuestas y el beneficio en la supervivencia en este tipo de pacientes aunque parece evidente que la mediana de supervivencia global que se obtiene en el ensayo 1540 es debido al efecto antitumoral de cemiplimab.

Aunque la mayoría de pacientes que padecen CEC son mayores, en los estudios este tipo de población estaba ampliamente representada: el 81% y el 73% de los pacientes incluidos en los estudios 1428 y 1540 fueron mayores de 65 años respectivamente.

El uso de cemiplimab ha sido incluido en las guías clínicas de la *National Comprehensive Cancer Center* (NCCN) para el tratamiento de pacientes con CEC metastásico y en pacientes con CEC localmente avanzado que han fracasado a tratamientos locales o no son candidatos (cirugía y radioterapia)(6).

Uso en pacientes con enfermedad metastásica

No existe evidencia de fase 3 de que ningún tratamiento sistémico sea eficaz en mejorar la supervivencia de pacientes con CEC metastásico. Algunos estudios han reportado respuestas objetivas, aunque pocos incluían pacientes metastásicos. En un estudio fase 2 con pacientes tratados con interferón alfa, ácido retinoico y cisplatino, la tasa de respuestas objetivas fue del 17% (del 67% en pacientes con enfermedad localmente avanzada). La mediana de edad en el estudio fue significativamente menor de lo esperado para esta patología (64 años rango 38-77) algo entendible dado el régimen de

tratamiento propuesto potencialmente tóxico para pacientes mayores de 65 años (7). Otros autores han reportado estudios retrospectivos de combinaciones de cisplatino y antraciclinas con respuestas que oscilan entre el 28% y el 38% (8,9). De forma similar existen estudios que usan inhibidores de EGFR para el tratamiento de pacientes con CEC metastásico aunque la tasa de respuestas es menor, aunque con mejor tolerancia que la quimioterapia (10). En este contexto, parece claro que el potencial beneficio de cemiplimab en este tipo de pacientes con una tasa de respuestas en torno al 50% y aceptable perfil de seguridad supera al que se puede obtener con los regímenes de quimioterapia o inhibidores de EGFR testados hasta la fecha.

Uso en pacientes con enfermedad localmente avanzada

El manejo de los pacientes con CEC localmente avanzado debe ser abordado mediante comités multidisciplinares. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica incluyendo las zonas ganglionares afectas. En aquellos pacientes en los que no sea posible la resección quirúrgica se aconseja el tratamiento con radioterapia en ocasiones combinado con quimioterapia basada en platino de forma análoga a los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (6). En aquellos pacientes en los que no sea posible la resección quirúrgica ni el tratamiento con radioterapia (como en aquellas recaídas locales en zonas irradiadas) se podría considerar el tratamiento con cemiplimab de acuerdo con la ficha técnica del producto. Se recomienda siempre valorar la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos. En este contexto, no existen estudios comparativos con otros tratamientos como la quimioterapia u otros inmunoterápicos.

Valoración del riesgo/beneficio.

Aunque el CEC es una enfermedad generalmente indolente, los casos metastásicos o localmente avanzados pueden acarrear una elevada morbimortalidad. En este contexto, la tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión que se puede obtener con cemiplimab se debe sopesar con la posible toxicidad. En los estudios 1428 y 1540 hubo 1 de 26 y 3 de 59 muertes tóxicas relacionadas con cemiplimab (4% y 5% respectivamente). Además, un 8% y 7% discontinuaron tratamiento debido a toxicidad en ambos estudios respectivamente. Los estudios retrospectivos de expresión de PD-L1 y carga mutacional tumoral no permiten encontrar subgrupos de pacientes que se beneficien más aún y se considera que el tratamiento debe basarse exclusivamente en parámetros clínicos y patológicos. Teniendo en cuenta estos parámetros parece justificado el uso de cemiplimab en esta indicación.

5.7. Valoración global de la indicación

La tasa de incidencia anual para el cáncer epidermoide de piel en España es de 38,16 nuevos casos (IC95%: 29,82-46,49) por cada 100.000 habitantes aunque tan solo una minoría (<5%) serán metastásicos o localmente avanzados no candidatos a cirugía o radioterapia (11)(12). Muchos de los pacientes que sufren este tumor en fase localmente avanzada o metastásica son inmunodeprimidos, los cuales estaban excluidos en los ensayos 1428 y 1540 por lo que no se recomienda el uso de cemiplimab en ese subgrupo de pacientes. Para el resto de pacientes no inmunodeprimidos que no sean candidatos a tratamiento local curativo se podría considerar el uso de cemiplimab según ficha técnica. La aprobación debe ser condicional a resultados maduros de eficacia seguridad y calidad de vida del ensayo fase 2 en marcha (1540) que se esperan para julio de 2021.

Se desconoce el valor del uso de cemiplimab para pacientes con CEC localmente avanzado en pacientes en los que se pueda considerar una resección quirúrgica tras la respuesta. En este sentido, se está realizando un ensayo clínico en pacientes con CEC localmente avanzado con tratamiento neoadyuvante de cemiplimab

(NCI-2018-01313). Se desconoce también el valor del uso de cemiplimab como tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica de un CEC localmente avanzado o con afectación ganglionar en población de alto riesgo por lo que no se recomienda su uso en este contexto.

6. CONCLUSIONES

- Cemiplimab, es un antiuerpo monoclonal IgG4 que se une al receptor de muerte celular programada -1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2.
- Ha demostrado una elevada tasa de respuestas parciales (50% de los pacientes aproximadamente) en pacientes adultos con carcinoma epidermoide de piel metastásico o localmente avanzado en pacientes no candidatos a cirugía o radioterapia curativas.
- Se recomienda mantener el tratamiento hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 96 semanas, lo que ocurra antes.
- La tasa de respuesta es independiente de los tratamientos sistémicos previos.
- No se ha demostrado un mayor beneficio en subgrupos de pacientes por expresión de PD-L1 o carga mutacional tumoral.
- Su perfil de efectos secundarios es el esperado para anticuerpos anti-PD1 aunque se ha visto un 4-5% de muertes tóxicas lo cual es elevado para este tipo de medicamentos. Se espera más información en este aspecto de los ensayos clínicos en marcha.
- Ha sido aprobado para esta indicación por la FDA y la EMA de forma condicional a falta de resultados maduros del estudio en fase 2 (1540) tanto de eficacia como de seguridad y calidad de vida.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Se recomienda la aprobación de cemiplimab a dosis de 350 mg iv cada 3 semanas, condicional a resultados maduros de eficacia, seguridad y calidad de vida, en pacientes adultos con carcinoma epidermoide cutáneo metastásico independientemente de tratamientos sistémicos previos o localmente avanzado no candidatos a cirugía o radioterapia curativa.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1. :3–4.
2. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(4):341–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805131>
3. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Rischin D, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, et al. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell

carcinoma (laCSCC). J Clin Oncol [Internet]. 2019 May 20;37(15_suppl):6015. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6015

4. Libtayo cemiplimab. 2019;1(April):213223.
5. Published CU. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE Final appraisal document Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. 2019;(May):1–15.
6. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Squamous Cell Skin Cancer. 2019;
7. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. J Clin Oncol. 2002;20(2):364–70.
8. Nakamura K, Okuyama R, Saida T, Uhara H. Platinum and anthracycline therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol. 2013;18(3):506–9.
9. Ikegawa S, Saida T, Obayashi H, Sasaki A, Esumi H, Ikeda S, et al. Cisplatin combination chemotherapy in squamous cell carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the skin. J Dermatol. 1989;16(3):227–30.
10. Dereure O, Missan H, Guillot B. Skin Cancer – Original Paper Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma : An Open Study of 14 Patients. 2017;721–30.
11. Tejera-Vaquero A. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España : revisión sistemática y metaanálisis. Actas dermosifiliográficas [Internet]. 2016;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.12.008>
12. Mph PSK, Han J, Msce CDS. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. J Am Dermatology [Internet]. 2013;68(6):957–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.11.037>

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor del Informe ha recibido financiación para cubrir los gastos del viaje al Congreso *World Lung Cancer 2018* por parte de Sanofi/Regeneron.