

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 81-2022/V1/24102022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular (CBC) localmente avanzado o metastásico, tratados previamente con un inhibidor de la vía Hedgehog (Hh)

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

Uno de los procesos neoplásicos más frecuentes es el cáncer de piel, que se divide en dos grandes grupos: el melanoma cutáneo y el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM). Este último está constituido por el carcinoma basocelular (CBC), el carcinoma espinocelular (epidermoide o de células escamosas) y por un grupo heterogéneo de tumores con menor incidencia como el carcinoma de Merkel, el linfoma cutáneo y los tumores anexiales malignos (1,2). De todos ellos, el CBC es la neoplasia cutánea más frecuente llegando a representar hasta el 80% de los CCNM (3), con una incidencia anual del 0,1-0,5% y estimándose que esta es en España de 113/100.00 personas-año. La estimación de la incidencia de estos tumores es, no obstante, difícil debido no sólo a la complejidad de su clasificación sino a que el CBC se encuentra excluido de los registros nacionales de cáncer (4). El CBC es más frecuente en personas mayores, con una edad comprendida entre los 60-70 años, especialmente en varones y generalmente suele presentarse en las áreas del cuerpo foto-expuestas. Aunque puede existir una predisposición genética en el síndrome de Gorlin, el *xeroderma pigmentosum*, el síndrome de Bazex-Duprê-Christol y el albinismo entre otras genodermatosis, los principales factores implicados en su desarrollo son de tipo ambiental, siendo y la radiación ultravioleta es el factor ambiental más importante en el desarrollo del CBC. El CBC es uno de los tumores con mayor índice mutacional y el riesgo de aparición es 10 veces superior en pacientes inmunodeprimidos, especialmente transplantados de órganos sólidos (3, 5).

Atendiendo a su histología, los CBC, se pueden clasificar en: CBC de crecimiento indolente (subtipos nodular y superficial) y de crecimiento agresivo e infiltrativo (morfeiforme, infiltrante, micronodular y basoescomoso), pero no es extraño que un mismo tumor muestre combinaciones de estos patrones, lo que le clasifica como de histología mixta (6). De todos ellos el carcinoma basocelular sólido o nodular es la variante más frecuente (7).

El CBC es un tumor que se origina a partir de células madre indiferenciadas y pluripotentes de la capa basal epidérmica y folículos pilosebáceos, y que en más del 90% son originados por alteraciones de la vía Hedgehog (Hh): bien por mutaciones activadoras de la proteína *SMO* (*smoothened*

protein), con la consiguiente activación constitutiva de esta o bien por alteraciones genéticas inactivadoras de *PTCH1* (*transmembrane proteins patched homologue 1*) (mutaciones, metilación, etc.) que inhabilitan la capacidad de inhibición sobre *SMO* (7), induciendo a una activación constitutiva de Hedgehog.

El CBC, en general, es un tumor con un crecimiento lento y agresivo localmente, aunque muy rara vez (0,0028%-0,5%) (8) también puede desarrollar metástasis, generalmente de aparición tardía (9-11 años). En el contexto de enfermedad diseminada la supervivencia a los 5 años no supera el 10% (9) y la mediana de supervivencia, difícil de calcular dado que los datos proceden de series de casos, oscila entre los 10 y los 24 meses (10). Aunque en muchas ocasiones se considera que uno de los principales problemas del CBC es, además, como la enfermedad afecta a su calidad de vida derivada de la frecuente localización facial ocasionando rechazo social.

Es un tumor que, en la mayoría de los casos es subsidiario a recibir un tratamiento local y que muestra unas tasas de recurrencia local que varían entre el 5-14%, pero existe un elevado riesgo de desarrollar un segundo CBC primario, entre 30%- 50% en los 5 años siguientes del primer diagnóstico (11).

El carcinoma basocelular localmente avanzado (laCBC) se define como aquel en el que disponemos de confirmación radiológica de invasión sobre determinadas estructuras vecinas en profundidad y también, aquel CBC de un tamaño e invasión suficientes (aunque no exista demostración radiológica de invasión en profundidad) para que la cirugía y la radioterapia no sean adecuadas, sean insuficientes o estén contraindicadas con intención curativa, bien por las características del propio tumor o del paciente (12).

Tal y como se ha comentado con anterioridad el tratamiento de elección, ante cualquier forma clínica, es la resección quirúrgica, que muestra tasas de curación cercanas al 90% a los 5 años (13). En el caso de lesiones no resecables otras técnicas utilizadas son la terapia fotodinámica, los inmunomoduladores, la quimioterapia tópica, el imiquimod tópico, 5-fluorouracilo tópico, la criocirugía o electrocoagulación y la radioterapia. En la elección del tratamiento se deberá tener en cuenta el tipo y la localización

del tumor así como las características del paciente y factores de riesgo de recurrencia. Sin embargo, para el tratamiento del CBC localmente avanzado no subsidiario de cirugía o radioterapia o metastásico las opciones terapéuticas son escasas, limitándose a los inhibidores de la vía de Hedgehog (iHH) y se carece de opciones para las segundas líneas.

Los iHH vismodegib (aprobado para mCBC y laCBC) y sonidegib (aprobado solo para laCBC) muestran tasas de respuesta objetiva entre el 40 y el 60% en el laCBC (con un 20% respuestas completas) y en torno al 30-40% en el mCBC en primera línea de tratamiento, sin embargo, el desarrollo de resistencias (segundo factor limitante tras la tolerancia (14)) limita la duración de esta respuesta, que muestra una mediana de duración de 26 meses en los casos de laCBC y de 15 meses para los estadios mCBC (13). En este contexto de fracaso a iHH no se ha demostrado el beneficio del tratamiento sistémico adicional, puesto que la información disponible del uso de platinos se basa en resultados logrados con series de casos donde el tamaño muestral no superaba los 5 pacientes (15). Los iHH son fármacos en los que se ha descrito una toxicidad grado 3-4 en el 48% de los pacientes (la mayoría espasmos musculares, disgeusia, alopecia, pérdida de peso, fatiga o náuseas) y que supone que hasta 12% de estos deban abandonar el tratamiento, si bien es cierto, que la mayoría de las suspensiones son debidas a la progresión de la enfermedad (18%) (13). Por lo tanto, y como conclusión, tras la progresión a iHH o su suspensión de estos por intolerancia no disponemos de opciones terapéuticas estándar.

CEMIPLIMAB (LIBTAYO®)

Cemiplimab en monoterapia está autorizado para el tratamiento, en pacientes adultos, del carcinoma basocelular localmente avanzado (laCBC) o metastásico (mCBC) que hayan progresado o sean intolerantes a un inhibidor de la vía de hedgehog (iHH) así como para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos a cirugía o radiación curativas y para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de pulmón no microcítico que expresan PDL1 en >50% de las células tumorales que tengan estadios localmente avanzados no candidatos a quimiorradioterapia definitiva o metastásicos.

Cemiplimab se presenta en viales que contienen 350 mg de concentrado liofilizado para preparar una solución de administración mediante perfusión endovenosa.

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

Farmacología

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Cemiplimab potencia las respuestas inmunitarias antitumorales de las células T, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (16).

Eficacia

La autorización de cemiplimab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico, que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de la vía de hedgehog (iHH), está basado en los resultados mostrados por el estudio 1620 (NCT03132636) (17, 18). Se trata de un estudio fase 2, no aleatorizado y multicéntrico, en donde los pacientes fueron englobados en dos grupos: metastásico, mCBC (Grupo 1) y localmente avanzado, laCBC (Grupo 2).

Independientemente del grupo al que perteneciesen los pacientes, estos debían haber llevado una primera línea de tratamiento con iHH. Como criterios destacables de inclusión en estudio, los pacientes debían:

- Tener diagnóstico confirmado histológicamente de CBC invasivo.
- Haber sido considerados con pocas probabilidades de beneficiarse de una terapia adicional con un iHH debido a cualquiera de los siguientes factores:
 - Progresión previa de la enfermedad con la terapia iHH
 - Intolerancia a la terapia previa con iHH
 - No beneficio clínico después de 9 meses de tratamiento con iHH (excluyendo las interrupciones del tratamiento)
- Tener al menos 1 lesión medible
- Tener un ECOG <2

Y como criterios de exclusión:

- Tratamiento previo con anti PD-1/PD-L1
- Metástasis cerebrales no tratadas que puedan considerarse activas
- Historial de neumonitis en los 5 años previos.
- Pacientes transplantados

El régimen posológico empleado en este estudio fue de 350 mg de cemiplimab IV cada 3 semanas (Q3W) hasta 12 ciclos de tratamiento de 56 días (8 semanas), lo que hace un máximo de 93 semanas de tratamiento.

El objetivo principal del estudio 1620 fue estimar la ORR para ambos grupos de pacientes, según una revisión central. Y como objetivos secundarios: estimar la ORR según la revisión del investigador; la duración de la respuesta (DOR); la supervivencia libre de progresión (SLP) según la revisión

central y del investigador, y la supervivencia global (SG). Se incluyeron objetivos exploratorios de biomarcadores y de calidad de vida.

En el momento del análisis (febrero del 2020) habían sido incluidos en el estudio un total de 138 pacientes: 54 en el grupo 1/mCBC y 84 en el grupo 2/laCBC, todos ellos tratados, al menos, con un iHH. La mayoría de pacientes del grupo laCBC habían sido incluidos por fracaso de los iHH (63 frente a 21 por intolerancia).

La mediana de la duración del seguimiento fue de 15,06 meses (0,5-25,1) para los pacientes del grupo 2 y 9,46 meses (1,5-27,2 meses) los del grupo 1. Es importante destacar que, según el protocolo, para que los datos de eficacia puedan ser considerados como maduros, es necesario que el paciente haya tenido al menos la oportunidad de estar 57 semanas en seguimiento, y en el momento de este análisis únicamente 28 pacientes del grupo 1 cumplían este criterio. Por tanto, los resultados que se exponen se basan en el análisis primario del grupo 2 (laCBC) y en el análisis interino del grupo 1 (mCBC). La fecha de cierre de datos para el análisis primario del grupo 1 es julio-2021.

En cuanto a los resultados obtenidos, entre los pacientes del grupo 2 (laCBC) el ORR fue del 28,6% (IC 95%: 19,2-39,5%) con un 6% de respuestas completas (RC) (tabla 1). Entre los pacientes en los que se objetivó respuesta al tratamiento, esta fue duradera: en el 85,2% de los casos se mantuvo durante 12 meses, y del 69,7% de los casos fue de 16 meses. La mediana de SLP fue de 19,3 meses. Con la actualización de los datos en un seguimiento ampliado al 30 de junio de 2020 la ORR para este grupo ha sido del 32,1% (27/84) (tabla 2).

En el caso del grupo 1, para el que estaba prevista la inclusión de 54 pacientes, en el corte presentado a febrero del 2020 únicamente 24 pacientes cumplieron las 54 semanas de seguimiento y a fecha de 30 de junio de 2020, se dispone de la información sobre 35 pacientes, con una mediana de seguimiento de 8,54 meses, y una ORR del 28,6% donde un paciente mostró respuesta completa y 9 RP. La mediana de SLP para este grupo fue de 6,6 meses y la SLP estimada para los 12 meses del 28,8%.

El análisis exploratorio de subgrupos no mostró diferencias por sexo, edad, raza, número de tratamientos previos o causa de la suspensión de iHH (progresión o intolerancia).

La mediana de SG, objetivo secundario del estudio, fue de 25,7 meses para ambos grupos; en el momento del análisis, con un el número de eventos limitado e inmaduro (tabla 3)-.

Los datos de calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y Skindex-16) no están disponibles aún.

Las respuestas no son tempranas, sino que el tiempo hasta objetivarla tuvo una mediana de 4,2 meses (2,1-13,4).

Tabla 1: Resumen de datos de eficacia de la variable principal ORR analizada por un revisor independiente. Estudio 1620.

	Group 1 mCBC (N = 28)	Group 2 laCBC (N = 84)	Total (N = 112)
Best Overall Tumor Response, n (%)			
Complete response (CR) ^a	0	5 (6.0%)	5 (4.5%)
Partial response (PR) ^a	6 (21.4%)	19 (22.6%)	25 (22.3%)
Stable disease (SD) ^b	10 (35.7%)	43 (51.2%)	53 (47.3%)
Non-CR/non-PD ^c	3 (10.7%)	0	3 (2.7%)
Progressive disease (PD)	7 (25.0%)	9 (10.7%)	16 (14.3%)
Not evaluable (NE) ^d	2 (7.1%)	8 (9.5%)	10 (8.9%)
Response			
Objective response rate (ORR): CR + PR	6 (21.4%)	24 (28.6%)	30 (26.8%)
95% CI for ORR ^e	(8.3%, 41.0%)	(19.2%, 39.5%)	(18.9%, 36.0%)
99.99% CI for ORR ^e	(2.4%, 59.3%)		
CR rate ^a	0	5 (6.0%)	5 (4.5%)
95% CI for CR rate ^e	(0.0%, 12.3%)	(2.0%, 13.3%)	(1.5%, 10.1%)
Disease control rate (DCR): CR + PR + SD + non-CR/non-PD ^f	19 (67.9%)	67 (79.8%)	86 (76.8%)
95% CI for DCR ^e	(47.6%, 84.1%)	(69.6%, 87.7%)	(67.9%, 84.2%)
Durable DCR ^g	13 (46.4%)	50 (59.5%)	63 (56.3%)
95% CI for durable DCR ^e	(27.5%, 66.1%)	(48.3%, 70.1%)	(46.6%, 65.6%)

Tabla 2: Resumen de datos de eficacia, según la SLP Estudio 1620

	Group 1: mCBC (N = 28)	Group 2: laCBC (N = 84)	Total (N = 112)
K-M estimation of Progression-Free Survival			
Number of events, n (%)	17 (60.7%)	38 (45.2%)	55 (49.1%)
Progressive disease, n (%)	14 (50.0%)	33 (39.3%)	47 (42.0%)
Death, n (%)	3 (10.7%)	5 (6.0%)	8 (7.1%)
Number of censored patients, n (%)	11 (39.3%)	46 (54.8%)	57 (50.9%)
Median (95% CI) (months)	8.3 (3.6, 19.5)	19.3 (8.6, NE)	13.1 (8.3, 21.3)

Tabla 3: Resumen de datos de eficacia, según la SG Estudio 1620

	Group 1: mCBC (N = 28)	Group 2: laCBC (N = 84)	Total (N = 112)
K-M estimation of Overall Survival			
Number of deaths, n (%)	7 (25.0%)	10 (11.9%)	17 (15.2%)
Number of censored patients, n (%)	21 (75.0%)	74 (88.1%)	95 (84.8%)
Median (95% CI) (months)	25.7 (19.5, NE)	NR (NE, NE)	25.7 (25.7, NE)

El análisis de eficacia por biomarcadores (tabla 4), objetivo exploratorio, tiene un valor limitado, puesto que se carece de estos datos en los pacientes el grupo 1 y del grupo 2 únicamente se conoce el estado de expresión PD-L1 en 50 de los 84 pacientes. Por tanto no se pueden establecer correlaciones entre ellos y la eficacia.

Tabla 4: Resumen de datos de eficacia de la variable principal ORR según estado de expresión PD-L1. Incluye 50 pacientes del grupo 2. Estudio 1620

	PD-L1<1% (N=33)	PD-L1=1% to <5% (N=11)	PD-L1=5% to <50% (N=4)	PD-L1=50% (N=2)
Best Overall Tumor Response, n (%)				
Complete Response (CR) [a]	2 (3.7%)	2 (18.2%)	0	0
Partial Response (PR) [a]	7 (20.9%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	0
Stable Disease (SD) [a]	18 (51.4%)	7 (63.6%)	2 (50.0%)	0
Non-CR/Non-PR [c]	0	0	0	0
Progressive Disease (PD)	1 (14.3%)	1 (9.1%)	0	0
Not Evaluable (NE) [d]	3 (8.6%)	0	1 (25.0%)	0
Response				
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	9 (21.7%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	0
95% CI for ORR [e]	(12.3%, 43.3%)	(8.0%, 41.0%)	(0.0%, 80.0%)	
Complete Response Rate (CRR) [a]	2 (3.7%)	2 (18.2%)	0	0
95% CI for CRR [a]	(0.7%, 19.2%)	(2.3%, 31.8%)	(0.0%, 60.3%)	
Disease Control Rate (DCR)	27 (77.1%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	0
CR+PR+SD+Non-CR/Non-PR	(58.8%, 89.4%)	(82.7%, 99.8%)	(39.4%, 99.4%)	
95% CI for DCR [a]	(54.1%, 91.4%)	(73.4%, 93.3%)	(35.8%, 93.2%)	
Dismissible DCR [f]	18 (51.4%)	2 (18.2%)	0	0
95% CI for Dismissible DCR [a]	(34.0%, 68.6%)			

Seguridad

Los datos de seguridad descritos en el estudio 1620 indican que casi la totalidad de los pacientes, el 97,1%, describen algún efecto adverso, pero la falta de un brazo comparador impide diferenciar aquellos realmente propios de la enfermedad, en una segunda línea, de los debidos al tratamiento. Estos se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Resumen de datos de toxicidad del estudio 1620

System Organ Class, n (%)	Group 1: mBCC (N=54)	Group 2: laBCC (N=84)	Total (N=138)
Total number of TEAEs	515	1024	1539
Number of Patients with any TEAE, n (%)	51 (94.4%)	83 (98.8%)	134 (97.1%)
General disorders and administration site conditions	51 (94.4%)	51 (60.7%)	82 (59.4%)
Gastrointestinal disorders	33 (61.1%)	44 (52.4%)	77 (55.8%)
Infections and infestations	28 (51.9%)	47 (56.0%)	75 (54.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	25 (46.3%)	43 (51.2%)	68 (49.3%)
Investigations	27 (50.0%)	39 (46.4%)	66 (47.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21 (38.9%)	35 (41.7%)	56 (40.6%)
Nervous system disorders	16 (29.6%)	34 (40.5%)	50 (36.2%)
Metabolism and nutrition disorders	14 (25.9%)	31 (36.9%)	45 (32.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (29.6%)	26 (31.0%)	42 (30.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (16.5%)	32 (38.1%)	41 (29.7%)
Blood and lymphatic system disorders	7 (13.0%)	23 (27.4%)	30 (21.7%)
Eye disorders	6 (11.1%)	23 (27.4%)	27 (19.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (20.4%)	14 (16.7%)	25 (18.1%)
Vascular disorders	10 (18.5%)	13 (15.5%)	23 (16.7%)
Renal and urinary disorders	9 (16.5%)	13 (15.5%)	22 (15.9%)
Endocrine disorders	7 (13.0%)	12 (14.3%)	19 (13.8%)
Psychiatric disorders	5 (9.3%)	13 (15.5%)	18 (13.0%)
Cardiac disorders	6 (11.1%)	11 (13.1%)	17 (12.3%)
Ear and labyrinth disorders	3 (5.6%)	7 (8.3%)	10 (7.2%)
Hepato-biliary disorders	2 (3.7%)	4 (4.8%)	6 (4.3%)
Reproductive system and breast disorders	1 (1.9%)	4 (4.8%)	5 (3.6%)
Congenital, hereditary and genetic disorders	0	2 (2.4%)	2 (1.4%)
Immune system disorders	1 (1.9%)	1 (1.2%)	2 (1.4%)
Product issues	0	1 (1.2%)	1 (0.7%)

Aunque si se analizan los efectos adversos inmunomediados, asumiendo que son los derivados del tratamiento, estos se presentaron en el 58,0% de los casos, siendo los más frecuentes prurito, fatiga, alteraciones tiroideas, diarrea y rash maculo-papular. En el 11,6% de los casos, estos fueron graves (grado ≥ 3), principalmente colitis e insuficiencia renal (tabla 6).

Tabla 6: Resumen de datos de toxicidad inmunomediada del estudio 1620

Preferred Term, n (%)	Group 1: mBCC (N=54)		Group 2: laBCC (N=84)		Total (N=138)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Total number of immune-related TEAEs	88	10	131	11	219	21
Number of Patients with any immune-related TEAE, n (%)	31 (57.4%)	5 (9.3%)	49 (58.3%)	11 (13.1%)	80 (58.0%)	16 (11.6%)
Pruritus	6 (11.1%)	0	12 (14.3%)	0	18 (13.0%)	0
Fatigue	5 (9.3%)	0	7 (8.3%)	0	12 (8.7%)	0
Hypothyroidism	4 (7.4%)	0	8 (9.5%)	0	12 (8.7%)	0
Diarrhea	4 (7.4%)	0	7 (8.3%)	0	11 (8.0%)	0
Rash maculo-papular	4 (7.4%)	0	5 (6.0%)	1 (1.2%)	9 (6.5%)	1 (0.7%)
Arterialgia	2 (3.7%)	0	4 (4.8%)	0	6 (4.3%)	0
Hypertension	4 (7.4%)	0	2 (2.4%)	0	6 (4.3%)	0
Colitis	3 (5.6%)	2 (3.7%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	5 (3.6%)	4 (2.9%)
Rash	2 (3.7%)	0	3 (3.6%)	0	5 (3.6%)	0
Autoimmune colitis	1 (1.9%)	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	3 (2.2%)	2 (1.4%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (1.9%)	0	2 (2.4%)	0	3 (2.2%)	0
Dermatitis	0	0	3 (3.6%)	0	3 (2.2%)	0
Pneumonitis	3 (5.6%)	1 (1.9%)	0	0	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Actinic keratosis	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.4%)	0
Adrenal insufficiency	0	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)

En el estudio 1620, 6 (4,3%) pacientes experimentaron EA con resultado de fallecimiento; 2 del grupo 1 y 4 del grupo 2. Las causas de muerte fueron: 1 neumonía estafilocócica; 1 caquexia; 1 neoplasia cerebral maligna y 1 lesión renal aguda. Ninguno de estos fallecimientos fue asociado a eventos adversos derivados del uso del cemiplimab.

Un dato a considerar es que los eventos adversos graves, así como la interrupción del tratamiento, son más frecuentes en la población de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes (24,5% frente a 57,6% y 5,4% frente a 21,2%, respectivamente). Asimismo, los EA relacionados con el tratamiento con cemiplimab son más frecuentes en los ancianos (5,9% en pacientes <65 años y 21,2% en pacientes ≥ 85 años).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (19) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que cemiplimab es un tratamiento no curativo para CBC localmente avanzado o metastásico (formulario tipo 3). De acuerdo con la *scorecard* de ESMO para este producto, teniendo en cuenta que se trata de un estudio de un solo brazo, y entendiendo que el CBC en progresión tras tratamiento con iHH es una enfermedad con una "alta necesidad insatisfecha", el nivel de beneficio clínico estimado es de 3 puntos (20) ya que presenta una tasa de respuestas superior al 20% con una duración de respuesta superior a 9 meses; se cumple también el criterio de SLP superior a 6 meses. Este nivel de beneficio es el máximo para este grupo de estudios y se considera de magnitud moderada.

DISCUSIÓN

Los carcinomas de queratinocitos son los cánceres más frecuentes a nivel mundial, y el CBC representa aproximadamente el 80% de todos ellos. Esta neoplasia está directamente correlacionada con la exposición crónica a la radiación ultravioleta (de ahí que la mayoría de los casos surjan en zonas expuestas al sol como la cabeza y el cuello). Esta relación causal con la exposición al sol hace que la distribución mundial de su incidencia sea inversa a la latitud

geográfica del país combinada con el estado de la pigmentación de la población de estos. Además, se consideran factores de riesgo, la edad avanzada y el sexo masculino. También se ha observado que entre los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos el riesgo de desarrollar un carcinoma basocelular es entre 6 y 16 veces mayor que en la población general.

El CBC avanzado, que incluye el laCBC y el mCBC, es infrecuente, pero está asociado a un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes y a una supervivencia limitada, especialmente en la enfermedad metastásica. Tras la progresión a fármacos iHH, considerados actualmente el tratamiento estándar de primera línea, no hay alternativas terapéuticas con eficacia demostrada. La utilización de un iHH distinto no parece útil en la situación de resistencia. El uso de quimioterapia basada en platino se basa en series muy pequeñas de casos, en todos ellos sin tratamiento previo con iHH, sin posibilidad de una estimación cierta del porcentaje de respuestas y con sesgos claros de selección y publicación, por lo que las guías de práctica clínica le adjudican un bajo nivel de recomendación (21). Otras alternativas son el tratamiento paliativo sintomático o la inclusión en ensayos clínicos (22).

La autorización de cemiplimab para el tratamiento de CBC localmente avanzado o metastásico en pacientes que han progresado a la terapia con iHH o bien que no toleren éstos, se basa en los resultados del estudio 1620. Se trata de un ensayo fase 2, no comparativo, que analiza la eficacia y seguridad del bloqueo del PD-L1, con cemiplimab, en este tipo de pacientes. Los resultados muestran una actividad antitumoral del fármaco, objetivando, mediante el análisis de un comité independiente, una respuesta en el 31% (IC del 95%: 21-42) de los pacientes y con una duración estimada de la misma superior a 1 año en el 85% de los respondedores. El perfil de seguridad fue el esperado para esta clase de fármacos cuyo mecanismo de acción está basado en el bloqueo antiPD-1/PD-L1, incluso teniendo en cuenta la edad avanzada de la población de pacientes incluidos en el estudio.

Hasta la fecha, para los pacientes con un carcinoma basocelular cuya enfermedad progresaba al tratamiento con fármacos iHH o bien no toleraban estos, existía un vacío terapéutico, tratándose de una situación no infrecuente, puesto que aproximadamente en la mitad de los casos no se logran respuestas a los iHH (23, 24) y existe un elevado porcentaje de pacientes intolerantes a los mismos (25). De tal forma, que los resultados mostrados por el estudio 1620 indican que con cemiplimab se podría cubrir dicha necesidad terapéutica, sin obviar que se trata de un estudio sin aleatorización, carente de brazo control, que permita estimar y cuantificar, de forma comparada, el beneficio clínico en forma de SLP o SG, sin olvidar que no existe una alternativa eficaz en este entorno. A cierre de este estudio no se ha alcanzado la mediana de SG, y debido al limitado número de eventos, no se puede realizar una estimación. Cemiplimab ha mostrado actividad tumoral de duración prolongada en pacientes que presentan una situación clínica grave y

carecen de opciones terapéuticas eficaces. El beneficio clínico presenta incertidumbre por la ausencia de comparador, que debería haber sido placebo. La escala ESMO-MCBS 1.1 le otorga una valoración de 3 puntos. Dada la dificultad de realizar un estudio controlado y la situación antes mencionada, los resultados obtenidos -que deberán completarse con un mayor seguimiento-, pueden apoyar su introducción en la terapéutica actual. Algunas de las incertidumbres sobre el beneficio podrán resolverse con la disponibilidad de datos tras un seguimiento mayor y con los resultados del análisis exploratorio de calidad de vida.

La actuación de la inmunoterapia no es rápida, al igual que sucede con otras moléculas de acción dirigida al eje PD-1/PD-L1, y el cemiplimab no es una excepción a esta lenta cinética de la respuesta, que incluso para el caso del CBC parece acentuarse más. Los resultados del estudio 1620 establecen que el tiempo medio hasta objetivar una respuesta tumoral es de 4,3 meses (4,2-7,2), lo que tiene una implicación directa sobre la clínica, puesto que, en muchas ocasiones, tras una primera valoración de la respuesta, clásicamente a las 12 semanas, puede ser necesario mantener el tratamiento durante más tiempo, con el fin de lograr que el fármaco pueda desarrollar todo su potencial terapéutico. Incluso, en experiencias previas con el tratamiento del carcinoma epidermoide (26), se observa como algunos casos de respuesta evolucionan a respuestas completas. El seguimiento activo de los pacientes con carcinoma basocelular continúa en este estudio, y se desconoce si algunas de las respuestas parciales actuales podrían evolucionar hasta convertirse en respuestas completas con un seguimiento continuado (27). Este aspecto dificulta determinar un punto de corte temporal en el que establecer si el fármaco ha aportado algún beneficio al paciente, por lo que el equipo clínico responsable de este, debería establecer tras la primera evaluación del paciente la conveniencia, o no, de continuar con el tratamiento. En el estudio 1620, sin embargo, el criterio para detener la administración de cemiplimab fue la progresión de la neoplasia o la toxicidad inaceptable o bien alcanzar las 93 semanas de tratamiento, por lo que, a diferencia de los iHH y teniendo en cuenta la no disponibilidad de líneas posteriores de tratamiento, la ausencia de respuesta en pacientes con aceptable tolerancia no debería ser un criterio para la suspensión del tratamiento.

La identificación de pacientes con una mayor probabilidad de respuesta basada en biomarcadores no ha sido positiva en el estudio 1620. Ni la expresión de PD-L1 ni la carga mutacional medida en forma de TMB, ha permitido establecer alguna correlación con la respuesta como sucede con otros bloqueadores del eje PD-1/PD-L1 (28).

El perfil de seguridad de cemiplimab es el esperado para un inhibidor de PD-1, y teniendo en cuenta la población de pacientes de edad avanzada. No hay nuevos hallazgos destacables que no sean los característicos de este tipo de tratamientos. Aunque los datos de seguridad son comparables a los observados en otros estudios realizados con el fármaco, los tratamientos previos y las características de los pacientes muestran diferencias, por lo que está

prevista la revisión de los datos de seguridad del estudio a 18 meses tras su autorización.

CONCLUSIÓN

El uso de cemiplimab ha sido autorizado para el tratamiento del cáncer basocelular localmente avanzado o metastásico en pacientes que hayan progresado a la terapia con fármacos iHH o bien que no toleren estos. Esta autorización ha estado basada en los datos de eficacia y seguridad procedentes de un estudio de fase II no controlado (Estudio 1620). En el último corte del estudio, la ORR (variable primaria) alcanzada con cemiplimab fue del 32,1% en el grupo de pacientes con laCBC y del 28,6% para el grupo de pacientes con mCBC. La respuesta se mantuvo para el grupo laCBC durante 12 meses en el 85,2% de los casos: la mediana de duración de la respuesta no se ha alcanzado para el grupo mCBC.

En la actualidad carecemos de un *standard* de tratamiento para estos pacientes, por lo que el cemiplimab podría cubrir este vacío terapéutico. Sin embargo, no disponemos de un ensayo clínico comparativo que nos permita conocer la magnitud comparativa del beneficio clínico en supervivencia, respecto a la terapia de soporte.

Desde el punto de vista de seguridad los EAs inmunomediados se presentan en el 58% de los pacientes y los más frecuentes son prurito, fatiga, alteraciones tiroideas, diarrea y rash maculo-papular. En el 11,6% de los casos, estos fueron de tipo grave ≥ 3 , principalmente colitis e insuficiencia renal.

Con las incertidumbres planteadas, no es posible confirmar si estas tasas de respuesta superiores al 30% y la duración de la misma, más de 12 meses en el 85,2% de los casos, se traducirán en una mejora de la SG y la SLP frente al tratamiento de soporte, considerando que el objetivo principal del estudio era la respuesta al tratamiento. Pero teniendo en cuenta, que se trata de un entorno patológico carente de opciones farmacoterapéuticas válidas, cemiplimab podría constituir una opción de tratamiento adecuada para pacientes con CBC avanzado (localmente avanzado o metastásico) que hayan presentado progresión o intolerancia a los iHH que obligue a su suspensión. Los pacientes deben presentar buena situación funcional (ECOG 0-1), no deben haber recibido previamente tratamiento con anti-PD1 o anti-PDL1 y no deben tener antecedentes de neumonitis. El tratamiento debe mantenerse hasta completar 93 semanas, progresión de la neoplasia o toxicidad inaceptable.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de LIBTAYO® (cemiplimab) en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico (CBla o CBm) que ha progresado o que no toleran un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (IVH).

REFERENCIAS

1. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(4): 318-28
2. Rudnick EW, Thareja S, Cherpelis B. Oral therapy for nonmelanoma skin cancer in patients with advanced disease and large tumor burden: a review of the literature with focus on a new generation of targeted therapies. *Int J Dermatol.* 2015 Nov 13. doi: 10.1111/ijd.12961
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer *Br J Dermatol;* 2012;166:1069-80
4. A. Tejera-Vaquerizo, M.A. Descalzo-Gallego, M.M. Otero-Rivas, C. Posada-García, L. Rodríguez-Pazos, I. Pastushenko, R. Marcos-Gragera e I. García-Doval . Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):318-328
5. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681–91.
6. Goldenberg G, Hamid O. Understanding BCC pathogenesis: treatment advancements and challenges. *J Drugs Dermatol;* 2013; 12(10):1110-20.
7. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88:167-79
8. McCusker M et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014; 50: 774-83
9. Spates ST, Mellette JR, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2003;29:650-652.
10. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of

- published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol* 2013; 149:615-616.
11. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, et al. Facial basal cell carcinoma: Analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep*; 2011; 26:1423-9.
 12. Ruiz Salas V. Estudio de bases moleculares adicionales que definen la eficacia de vismodegib y fenómenos de resistencia en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y/o metastásico mediante la recogida de biopsias cutáneas seriadas durante el tratamiento con este fármaco. Tesis Doctoral. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2016.
 13. Chren M-M, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(5), 1188–1196.
 14. Frampton, J.E., Basset-Séguin, N. Vismodegib: A Review in Advanced Basal Cell Carcinoma. *Drugs* 78, 1145–1156 (2018)
 15. Moeholt K, Aagaard H, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma. *Acta Oncologica* 1996; 35:677-682
 16. Ficha Técnica de Libtayo® (cemiplimab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf. (Último acceso: agosto 2019)
 17. [ClinicalTrials.gov/NCT03132636](https://clinicaltrials.gov/NCT03132636). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03132636>. Accessed October 2020.
 18. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, Lewis KD, Basset-Seguín N, Chang ALS, Dalle S, Orland AF, Licitra L, Robert C, Ulrich C, Hauschild A, Migden MR, Dummer R, Li S, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Jankovic V, Fiaschi N, Okoye E, Bassukas ID, Loquai C, De Giorgi V, Eroglu Z, Gutzmer R, Ulrich J, Puig S, Seebach F, Thurston G, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Bowler T, Fury MG. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;22(6):848-857.
 19. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
 20. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>
 21. Work group. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:540-559. PMID: 29331385
 22. Basal cell skin cancer. NCCN Guideline version 2.2021
 23. Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol* 2020; 182: 1369–78.
 24. Barrios DM, Do MH, Phillips GS, et al. Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1239–53.
 25. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 404–12.
 26. Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000775.
 27. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, Lewis KD, Basset-Seguín N, Chang ALS, Dalle S, Orland AF, Licitra L, Robert C, Ulrich C, Hauschild A, Migden MR, Dummer R, Li S, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Jankovic V, Fiaschi N, Okoye E, Bassukas ID, Loquai C, De Giorgi V, Eroglu Z, Gutzmer R, Ulrich J, Puig S, Seebach F, Thurston G, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Bowler T, Fury MG. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):848-857. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1. Epub 2021 May 14. PMID: 34000246.
 28. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353–65.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fernando Gutiérrez Nicolás. Farmacéutico Adjunto. Jefe de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Canarias (CHUC).

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Resto de Patologías no incluidas en los anteriores.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Dermatología y Venereología, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.