

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) en carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado

IPT, 59/2021. V1

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022[†]

El carcinoma de piel se divide en melanoma cutáneo y carcinoma cutáneo no melanoma (CCNM) que engloba fundamentalmente al carcinoma basocelular (CBC) y al carcinoma de células escamosas, epidermoide o espinocelular (CCCE) (1, 2). Se desconoce la incidencia exacta del CCCE; la alta incidencia de CCNM en relación con el resto de tumores y las dificultades en su cuantificación hace que no se incluyan en los diferentes registros de cáncer. Se han publicado tasas de incidencia de CCCE de 8,9 a 37,6/100.000 habitantes-año en diferentes países europeos (3). En España, se ha estimado una tasa de incidencia bruta global anualizada de 38,16 casos (IC95%: 29,82-46,49) por cada 100.000 habitantes; se han descrito notables diferencias de incidencia entre regiones (1).

El CBC constituye la tumoración cutánea maligna más frecuente, y representa el 80% de los tumores cutáneos diagnosticados. El CCCE es el segundo en frecuencia (algo menos del 20%), aunque en algunas zonas como las manos puede llegar a tener mayor incidencia que el CBC (4) y cursa, en algunos casos, con metástasis en los ganglios regionales que son los causantes del aumento de las tasas de mortalidad (4). La mayoría de los cánceres de piel de células escamosas ocurren en la región de la cabeza y el cuello y suelen tener un mayor riesgo de recurrencia (5), asentándose en regiones premalignas como la queratosis actínica, leucoplasias, cicatrices, queilitis y úlceras crónicas (6). El CCCE se presenta en un 50% más en hombres que en mujeres (7).

Durante los últimos 20 años, la incidencia de CCCE ha aumentado debido a la mayor esperanza de vida, mayor exposición recreativa al sol y cambios en el estilo de vida (8). También influyen otros factores como la edad, la genética, el fenotipo de piel y la predisposición a tener nevus, la inmunosupresión, carcinógenos ambientales, infección por virus del papiloma humano (VPH) o tabaquismo (5, 7, 9).

Los factores clínicos e histológicos se identifican y permiten clasificar a los pacientes en dos grupos: bajo y alto riesgo de recurrencia. La inmunosupresión es un factor de riesgo importante en la aparición de CCCE pero también en la evolución (10).

En una minoría de casos cursa con afectación locoregional extensa o metástasis, que es causante de morbi-mortalidad (4). En general, el CCNM avanzado (localmente avanzado o metastásico) es relativamente poco frecuente; sin embargo, en el caso del CCCE, el riesgo es mayor, entre el 5 y el 14% (11, 12) y menos de un 5% de los CCCE son localmente avanzados o metastásicos no candidatos a cirugía o radioterapia (1). Se estima que un 3,7% de los casos presenta metástasis a los 10 años. Es más frecuente en lesiones de alto riesgo, como aquellas pobremente diferenciadas, de gran tamaño o profundidad, recidivantes, con ciertas características histológicas o localizaciones. Cerca de 69 % de las metástasis se diagnostican dentro

del primer año, 91 % dentro de los 3 primeros años y 96 % dentro de los 5 primeros años (13).

En principio, los tumores in situ pueden ser tratados con cirugía o con tratamientos locales (escisión quirúrgica, crioterapia, electrocirugía y radioterapia). Para la mayoría de los CCCE, la cirugía con márgenes de seguridad libres de tumor es el tratamiento de elección (2, 6). Si la histopatología confirma metástasis de los ganglios regionales se lleva a cabo la disección ganglionar y terapia adyuvante con radioterapia (7). Para el CCCE avanzado no hay un estándar de tratamiento. El documento de consenso de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), la Asociación Europea de Dermatología-Oncología (EADO) y el Foro Europeo de Dermatología (EDF) (14), propone la quimioterapia convencional, particularmente, regímenes basados en cisplatino como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo o vindesina (15-17), si bien, se asocia con un alto riesgo de efectos adversos y su eficacia es limitada, con respuestas que suelen ser de corta duración. También se han utilizado regímenes con interferón alfa y derivados del ácido retinoico, como isotretinoína (18, 19) y otros agentes antineoplásicos como la doxorubicina, topotecán, etopósido (20), y los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como erlotinib (7) o cetuximab (21), aunque no están autorizados en esta indicación.

El tratamiento debe ser individualizado, de acuerdo con el tipo de tumor, el tipo de paciente y la experiencia clínica. Y al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas y el tratamiento de soporte precoz constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (22). Es frecuente, además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (22), lo que requiere un abordaje multidisciplinar.

CEMIPLIMAB (LIBTAYO®)

Cemiplimab en monoterapia está autorizado con una “aprobación condicional” 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. La autorización condicional se concede cuando la información sobre el fármaco no es completa en el momento de la autorización, pero la relación beneficio/riesgo es positiva, y hay una necesidad clínica no cubierta. Esta aprobación está supeditada a la presentación de datos clínicos completos de los estudios en curso por el titular de la autorización de comercialización (23). La autorización se renueva anualmente hasta que se hayan completado los estudios.

Cemiplimab se presenta en viales que contienen 350 mg de concentrado para solución para perfusión.

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 de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Cemiplimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (24).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de enero de 2020.

Eficacia (24, 25, 26, 27)

La eficacia de cemiplimab en pacientes con CCCE metastásico o CCCE localmente avanzado (CCCEla) no candidatos a cirugía o radiación con intención curativa, proceden principalmente de un ensayo clínico de Fase II (estudio 1540), no controlado, abierto, multicéntrico, multicohorte, sin enmascaramiento.

En el estudio de Fase I 1423 multicohorte, abierto y no aleatorizado, de búsqueda de dosis de cemiplimab, en monoterapia y en combinación con otros tratamientos, en pacientes con tumores sólidos avanzados, las cohortes de expansión 7 y 8 (pacientes con CCCEm y CCCEla y no resecable, respectivamente) recibieron cemiplimab 3 mg/kg cada 2 semanas (Q2W) hasta 48 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o finalización del tratamiento previsto.

El estudio pivotal 1540 incluyó las siguientes cohortes de tratamiento:

- Cohorte 1 (N=59): pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico (CCCEm) con metástasis ganglionares y a distancia. Se administró cemiplimab 3 mg/kg cada 2 semanas (3 mg/kg Q2W) en perfusión intravenosa (IV) de 30 minutos, hasta 96 semanas de tratamiento.
- Cohorte 2 (N=78): pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas localmente avanzado (CCCEla) no resecable con contraindicaciones para la cirugía o radiación o que no habían logrado el control de la enfermedad con estos tratamientos. Se administró cemiplimab 3 mg/kg cada 2 semanas (3 mg/kg Q2W) en perfusión intravenosa de 30 minutos, hasta 96 semanas de tratamiento.
- Cohorte 3 (N=56): pacientes con CCCEm con metástasis ganglionares y a distancia. Se administró cemiplimab 350 mg cada 3 semanas (350 mg Q3W) en perfusión intravenosa de 30 minutos, hasta 54 semanas de tratamiento.

La elección de la dosis y pauta posológica de las cohortes 1 y 2 del estudio 1540 (3 mg/kg Q2W) se basó en los resultados del estudio 1423, mientras que en la cohorte 3 (350 mg Q3W) se basó en un modelo poblacional farmacocinético (PK).

Los datos de concentración se recogieron de 548 pacientes con varios tumores sólidos, incluidos 178 pacientes con CCCE, 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 (24).

Se permitió la interrupción y reducción de la dosis de cemiplimab. Los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad durante el período de seguimiento pudieron reanudar el tratamiento con cemiplimab si aún cumplían los criterios de elegibilidad. Los pacientes recibieron cemiplimab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, respuesta completa confirmada o hasta la finalización del tratamiento programado [durante 96 semanas para la dosis de 3 mg/kg Q2W para las cohortes 1 y 2 o durante 54 semanas para la dosis de 350 mg Q3W para la cohorte 3]. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada con respuesta adecuada al tratamiento, se permitió la cirugía curativa. La razón más frecuente para la interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

Se incluyeron pacientes adultos con esperanza de vida de al menos 3 meses y con diagnóstico confirmado histológicamente de CCCE avanzado (CCCEm y CCCEla), con al menos una lesión basal medible ≥ 10 mm de diámetro máximo (1,5 cm para los ganglios linfáticos)

según RECIST 1.1 en las cohortes 1 y 3 y en la cohorte 2 el diámetro más largo y el diámetro perpendicular fueron ambos ≥ 10 mm, no candidatos a cirugía o radioterapia o que ésta no hubiera sido efectiva. Los pacientes debían tener un estado funcional de la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 y con función hepática, renal y de médula ósea adecuadas.

Se excluyeron pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones: enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico con agentes inmunosupresores en los últimos 5 años; tratamiento con corticosteroides inmunosupresores o inmunomoduladores en las 4 semanas previas; historia de trasplante de órgano sólido; antecedentes de neumonitis en los últimos 5 años; tratamiento previo con fármacos anti-PD-1/PD-L1 u otro inhibidor del punto de control inmunitario (*immune-checkpoint inhibitors*), inhibidores del BRAF o idelalisib; infección activa que requiriese tratamiento, incluyendo infección conocida con el virus de la inmunodeficiencia humana, o una infección activa con el virus de la hepatitis B o la hepatitis C; hipercalcemia grado ≥ 3 , ECOG PS ≥ 2 y los pacientes con metástasis cerebrales activas no tratadas, radioterapia en los 14 días previos al inicio de cemiplimab o concomitante y cualquier tratamiento anticancerígeno sistémico (quimioterapia, terapia sistémica dirigida, terapia fotodinámica) en los 30 días previos o concomitante; embarazo o lactancia; enfermedad maligna concurrente o antecedente en los 3 años previos (excepto tumores con bajo riesgo de metástasis o muerte); enfermedad maligna hematológica.

La evaluación de la respuesta se realizó cada 8 o 9 semanas (para los pacientes que recibieron 3 mg/kg Q2W o 350 mg Q3W, respectivamente).

La variable primaria del estudio 1540 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, evaluada mediante una revisión central independiente (RCI). Para los pacientes con CCCEm sin lesiones diana externamente visibles, la TRO se determinó según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para los pacientes con lesiones diana externas visibles (CCCEla y CCCEm), la TRO se determinó según un criterio de valoración compuesto que integró las evaluaciones radiológicas del RCI (RECIST 1.1) y fotografía médica digital según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las variables secundarias fueron la duración de la respuesta (DR) por RCI y por evaluación del investigador, la TRO por el investigador, la supervivencia libre de progresión (SLP) por la RCI y por el investigador, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta completa (RC) por RCI, y el cambio en las puntuaciones de los resultados notificados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) en el European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30).

Según los cálculos del tamaño de la muestra, se esperaba que se incluyeran hasta 182 pacientes adultos (53 pacientes en la cohorte 1 [CCCEm], 76 pacientes en la cohorte 2 [CCCEla] y 53 pacientes en la cohorte 3 [CCCEm]). Sin embargo, en el último corte de datos (Septiembre 2018 para la cohorte 1 y 3 y Octubre 2018 para la cohorte 2) se han incluido 193 pacientes (59 pacientes de la cohorte 1, 78 de la cohorte 2 y 56 de la cohorte 3). La mediana de seguimiento fue de 16,5 meses para la cohorte 1 (CCCEm 3 mg/kg Q2W); 9,3 meses para la cohorte 2 (CCCEla 3 mg/kg Q2W) y 8,1 meses para la cohorte 3 (CCCEm 350 mg Q3W).

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT) y se realizó cuando todos los pacientes habían tenido la oportunidad de tener al menos 6 meses de seguimiento. El análisis fue posible para toda la población del estudio, ya que los 193 pacientes (en las 3 cohortes) tuvieron la oportunidad de tener al menos 3 evaluaciones de respuesta, si bien, la mediana de tiempo de seguimiento para la población ITT era aún corta (9,4 meses

desde el inicio del tratamiento). Se incluyeron 193 pacientes, 115 tenían CCCEm (59 pacientes de la cohorte 1 y 56 pacientes de la cohorte 3) y 78 tenían CCCEla (cohorte 2). La mediana de edad fue de 72 años (intervalo: 38 a 96): 78 (40,4%) pacientes tenían 75 años o más, 66 pacientes (34,2%) tenían de 65 a menos de 75 años y 49 pacientes (25,4%) tenían menos de 65 años. Un total de 161 (83,4%) pacientes eran hombres, y 187 (96,9%) pacientes eran de raza blanca; la puntuación funcional ECOG fue 0 (44,6%) o 1 (55,4%). El 33,7% de los pacientes habían recibido al menos un tratamiento sistémico previo para el cáncer, el 90,2% cirugía previa y el 67,9% radioterapia previa. Entre los pacientes con CCCEm, el 76,5% tenía metástasis a distancia y el 22,6% sólo tenía metástasis ganglionares.

En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia del estudio 1540 por grupo de población.

Tabla 1: Resultados de eficacia - Estudio 1540 - CCCE metastásico por grupo de dosificación, CCCE localmente avanzado

	CCCEm cemiplimab 3 mg/kg Q2W (Grupo 1) (N=59) RCI	CCCEla cemiplimab 3 mg/kg Q2W (Grupo 2) (N=78) RCI	CCCEm cemiplimab 350 mg Q3W (Grupo 3) (N=56) RCI
Tasa de respuesta objetiva (TRO) ^a confirmada			
TRO	49,2%	43,6%	39,3%
IC 95% para TRO	(35,9-62,5)	(32,4-55,3)	(26,5-53,2)
Respuesta completa (RC) ^b	16,9%	12,8%	3,6%
Respuesta parcial (RP)	32,2%	30,8%	35,7%
Enfermedad estable (EE)	15,3%	35,9%	14,3%
Enfermedad progresiva (EP)	16,9%	11,5%	26,8%
Duración de la respuesta (DR) ^{a,b}			
Mediana (intervalo) meses	NA (2,8-21,6+)	NA (1,9-24,2+)	NA (2,1-11,1+)
Pacientes con TRO ≥ 6 meses, %	93,1%	67,6%	63,6%
Tiempo hasta la respuesta			
Mediana (meses)	1,9	1,9	1,9
Intervalo (min:max)	(1,7-9,1)	(1,8-8,8)	(2,0-8,3)
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^{a,c}			
Mediana (meses)	18,4	NR	10,4
IC 95%	(7,3-NE)	(9,2-NE)	(3,6-NE)
6 meses	60,0%	71,5%	59,3%
	(52,0-76,8)	(58,9%-80,9)	(45,0-71,0)
12 meses	53,1%	58,1%	44,6%
	(39,1-65,2)	(43,7-70,0)	(26,5-61,3)
Supervivencia global (SG) ^{a,c,d}			
12 meses	81,3%	93,2%	76,1%
	(68,7-89,2)	(84,4-97,1)	(56,9-87,6)

La fecha de corte fue el 20 septiembre 2018 para los grupos 1 y 3, y el 10 octubre 2018 para el grupo 2.

IC: intervalo de confianza; RCI: revisión central independiente; NA: No alcanzado; +: indica en curso en la última evaluación

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

b. Solo se incluye a los pacientes con curación completa de la afectación cutánea previa; los pacientes con CCCE localmente avanzado del estudio 1540 tuvieron que someterse a una biopsia para confirmar la respuesta completa.

c. Basándose en las estimaciones de Kaplan Meier.

d. La supervivencia global no requiere revisión central.

Los resultados del último corte de datos (septiembre 2018 para la cohorte 1 y 3 y octubre 2018 para la cohorte 2), de TRO evaluados por el RCI fueron consistentes para cada cohorte: 49,2% en la cohorte 1, 43,6% en la cohorte 2 y 39,3% en la cohorte 3. La TRO evaluada por el investigador obtuvo datos similares (49,2% cohorte 1, 52,6% cohorte 2 y 51,8% cohorte 3).

La calidad de vida evaluada por el cuestionario EORTC QLQ-C30, no mostraron cambios con la administración de cemiplimab, con la excepción de la subescala de síntomas de dolor.

Análisis de subgrupos

Estado de PD-L1

Se observó respuesta con cemiplimab, independientemente del estado de expresión de PD-L1 en el tumor, si bien se debe tener en cuenta que la relación entre el estado de PD-L1 y eficacia se analizó *post-hoc* en 75 pacientes, para los que había muestras de tejido disponibles, y en cohortes de pacientes con dosis diferentes a la autorizada.

En el ensayo de fase I (estudio 1423), el 81% de los pacientes fueron positivos para PD-L1 (> 1% de expresión) y no hubo una asociación aparente entre los resultados de PD-L1 y las respuestas objetivas. En el estudio en fase II (estudio 1540) se analizaron también los resultados de eficacia en función de la expresión de PD-L1 (el 64,6% de los pacientes de la cohorte 2 (31/48) fueron positivos para PD-L1 (> 1% de expresión) y tampoco el estado de PD-L1 resultó determinante para la eficacia de cemiplimab, si bien este análisis, no fue un análisis de subgrupos planificado (24).

Entre los 22 pacientes con CCCE avanzado con PD-L1 <1%, la TRO por revisión central independiente fue de 40,9% (9/22) Entre los 53 pacientes con CCCE avanzado con PD-L1 ≥1%, la TRO fue de 54,7% (29/53). Entre los 21 pacientes con CCCEm, la TRO fue del 60% (3/5) en pacientes con PD-L1 < 1% y 56,3% (9/16) entre los pacientes con PD-L1 ≥1%. Entre 54 pacientes con CCCEla, la TRO fue de 35,3% (6/17) en pacientes con PD-L1 (24).

Los estudios retrospectivos de expresión de PD-L1 y carga mutacional tumoral no permiten encontrar subgrupos de pacientes que se beneficien más, por lo que el tratamiento debería basarse en parámetros clínicos y patológicos.

Radioterapia previa relacionada con el cáncer

En el informe provisional del estudio 1540, cemiplimab mostró eficacia tanto en pacientes que habían recibido radioterapia previa como en aquellos que no habían recibido RT previa (TRO por RCI: 43,8% en pacientes que habían recibido RT previa vs. 55,6% en los que no habían recibido RT previa).

Quimioterapia sistémica previa

El 63,5% (106/167) de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo para el cáncer, un 36,5% (61/167) de los pacientes recibieron algún tratamiento previo y un 11,4% (19/167) de los pacientes habían recibido más de un régimen previo. La variable TRO fue del 41,0% (IC 95%: 28,6-54,3) en pacientes tratados previamente y del 47,2% (IC 95%: 37,4-57,1) en pacientes no tratados previamente.

Seguridad (24, 25)

La seguridad de cemiplimab se ha evaluado en 591 pacientes con tumores sólidos avanzados, incluidos 219 pacientes con CCCE avanzado que recibieron cemiplimab en monoterapia en 2 estudios clínicos (estudio 1423 y estudio 1540), de los que 56 recibieron la dosis autorizada de cemiplimab (350 mg Q3W) a fecha de corte de datos de 30-Octubre-2018.

En la población agrupada de seguridad (N=591), se produjeron efectos adversos (EA) en el 98,8% de los pacientes (72,6% relacionados con el tratamiento), en el 47,5% EA grado ≥3 (13%

relacionados con el tratamiento), en un 30,3% efectos adversos graves (EAG) (8,5% relacionados con el tratamiento), un 6,9% suspendió el tratamiento por EA (5,6% relacionados con el tratamiento) y en un 32,7% se interrumpió/retrasó la dosis de cemiplimab por EA (15,7% relacionados con el tratamiento) y 12 (2%) pacientes murieron como consecuencia de los EA, 6 de las cuales (1%) estuvieron relacionadas con el tratamiento). Los efectos adversos de especial interés (EAEI) incluyen acontecimientos relacionados con el sistema inmunitario, siendo los más comúnmente identificados: hipotiroidismo y neumonitis. Se produjeron reacciones adversas inmunomediadas (RAI) en el 20,1% de los pacientes (0,7% EA grado 5, 1,2% EA grado 4 y 6,1% EA grado 3) y en un 4,4% de los pacientes los EA llevaron a la interrupción permanente de cemiplimab. La mayoría de las RAI se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o con la interrupción de cemiplimab.

Las RAI más frecuentes fueron: hipotiroidismo (7,1%), neumonitis (3,7%), reacciones cutáneas (2,0%), hipertiroidismo (1,9%) y hepatitis (1,9%). También se han comunicado neumonitis inmunomediada (1,3% EA grado 3-4), diarrea o colitis inmunomediada (0,3% EA grado 3), hepatitis inmunomediada (1,7% EA grado 3-4), endocrinopatías inmunomediada (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis inmunomediada, diabetes mellitus tipo I), y nefritis inmunomediada (0,3% EA grado 3).

Cemiplimab puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la perfusión. Se produjeron reacciones adversas (RA) relacionadas con la perfusión en 54 (9,1%) de los 591 pacientes tratados con cemiplimab, un paciente (0,2%) presentó una reacción relacionada con la perfusión de grado 3. También se han notificado RA cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica y otras reacciones cutáneas como erupción, eritema multiforme, penfigoide. Se han observado otras RA fatales y potencialmente mortales relacionadas con el sistema inmune en pacientes que recibieron cemiplimab, como encefalomiелitis paraneoplásica y meningitis.

De los 297 pacientes en tratamiento con cemiplimab en monoterapia, murieron 56 (18,9%) pacientes por progresión de la enfermedad y 7 por EA emergentes que podrían considerarse relacionadas con el tratamiento.

Para los 56 pacientes que recibieron la dosis autorizada de cemiplimab (350 mg Q3W), se produjeron EA relacionados con el tratamiento en 64,3% de los pacientes, en un 12,5% fueron grado ≥ 3 , en un 7,1% EAG y 3,6% suspendió el tratamiento por EA y en un 5,4% se interrumpió/suspendió el tratamiento.

Ocho pacientes (14,3%) que recibieron cemiplimab 350 mg Q3W fallecieron, ninguno relacionado con el tratamiento, siendo la progresión o recurrencia de la enfermedad la principal causa del fallecimiento (12,5%) y un paciente (1,8%) falleció por hemorragia arterial. La causa más frecuente de interrupciones o retrasos en la administración de cemiplimab fueron las infecciones, trastornos respiratorios y trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea (12,5%), neumonitis (10%) y reacciones relacionadas con la perfusión (10%).

Los EAG fueron más frecuentes en pacientes de más edad, la tasa se duplicó al comparar pacientes <65 años (21,0%) con pacientes de 75-84 años (42,0%), así como los efectos adversos cardíacos y las infecciones que llevaron a suspender el tratamiento, si bien no se observaron diferencias de seguridad entre los pacientes de más edad y los más jóvenes. En los pacientes mayores de 85 años, no se puede valorar debido al limitado tamaño de la muestra.

Los eventos adversos según el sexo muestran un mayor riesgo de diarrea (31,9% vs. 18,2%), tos (20,8% vs. 12,4%), infecciones urinarias (11,1% vs. 5,3%), dolor en las extremidades (12,5% vs. 5,3%) en mujeres en comparación con los hombres.

Los EA no aumentaron significativamente al aumentar el número de líneas de tratamiento sistémico previas. No se ha visto correlación entre el número creciente de sesiones de radioterapia y EA, sin embargo, se debe tener en cuenta el número limitado de pacientes que recibieron más de 2 sesiones de radioterapia.

Se debe tener en cuenta, que persisten incertidumbres en el perfil de seguridad de cemiplimab, ya que el tiempo de exposición fue bajo y los estudios fueron no aleatorizados y sin grupo control. Además, se ha observado una alta proporción de EAG y fallecimientos con cemiplimab y EA relacionados con la perfusión, que pueden ser graves y mortales y que no se dispone de datos de seguridad de cemiplimab a largo plazo.

Inmunogenicidad

Se midieron anticuerpos anti-cemiplimab en 398 de los 534 pacientes que recibieron cemiplimab, 5 (1,3%) pacientes desarrollaron anticuerpos emergentes al tratamiento, y un paciente (0,3%) presentó respuestas persistentes de anticuerpos. Ninguno de los pacientes (0%) presentó anticuerpos neutralizantes para cemiplimab.

DISCUSIÓN

El riesgo de recurrencia regional local y metástasis regional o distante y las comorbilidades de los pacientes son, probablemente, los factores más importantes para determinar el enfoque de tratamiento en CCCE.

Cemiplimab, es por el momento, el único tratamiento sistémico autorizado (autorización condicional) en pacientes con CCCE avanzado (locamente avanzado o metastásico), no candidatos a cirugía curativa o radiación curativa, en base, a los resultados del estudio pivotal de fase II, abierto, no aleatorizado y sin brazo control y de un estudio de fase I de búsqueda de dosis. En el estudio pivotal, solamente los pacientes de la cohorte 3, que presentaban CCCEm recibieron la dosis autorizada de cemiplimab de 350 mg Q3W (N=56). En este grupo de pacientes, tras una mediana de seguimiento de sólo 8,1 meses se obtuvo una TRO (variable principal de eficacia) según evaluación del CRI del 39,3%. Los resultados de TRO evaluada por el investigador (44,0%) fueron similares a los obtenidos por el CRI. En las otras cohortes del estudio pivotal, se obtuvieron TRO del 49,2% (cohorte 1) y del 43,6% (cohorte 2).

La variable TRO en el contexto de un estudio de fase II no controlado de un solo brazo, se puede considerar aceptable, si bien hubiera sido deseable disponer de datos de SG, ya que se desconoce si la TRO o SLP se relaciona con aumento de SG en pacientes con CCCE avanzado que reciben inmunoterapia. La SG a los 12 meses para la cohorte 1, 2 y 3 fue del 81,3%, 93,2% y 76,1%, respectivamente y la SLP fue del 53,1%, 58,1% y 44,6% respectivamente.

Las variables secundarias del estudio pivotal 1540 con cemiplimab fueron, DR, SLP y SG, no se corrigieron por multiplicidad, por lo tanto, solo se consideran exploratorias. La DR, fue superior a 6 meses para al menos el 93% de los pacientes de la cohorte 1, el 67,6% de la cohorte 2 y el 63,6% de la cohorte 3. Dado que no se ha alcanzado la mediana de DR para ninguna de las cohortes y el seguimiento limitado de los pacientes de las cohortes 2 y 3, es difícil interpretar los resultados de DR de estos pacientes.

Los resultados preliminares de SLP, parecen mostrar mejores resultados en pacientes con CCCEm tratados con cemiplimab a dosis de 3 mg/kg Q2W que en pacientes con CCCEm que recibieron la dosis autorizada de cemiplimab 350 mg Q3W (18,4 meses vs. 10,4 meses, respectivamente), si bien, estos resultados se basan en estimaciones ya que en el momento del corte de datos, se habían producido pocos eventos (47,5% vs. 46,4%, respectivamente) y la mediana de seguimiento era superior (16,5 vs 8,1 meses respectivamente). Se

dispone de datos de SG tras una mediana de seguimiento de 9,4 meses y el 18% de los eventos, por lo que, por el momento, con los datos disponibles, y a la espera de que se presenten los resultados finales del estudio 1540, se desconoce si la eficacia observada con cemiplimab en términos de respuesta tumoral, se mantiene a largo plazo, y si lleva consigo una mejora en SLP o SG.

Solo se dispone de datos de eficacia con dosis autorizada de cemiplimab (350 mg cada 3 semanas) en pacientes con CCCE metastásico, no en enfermedad localmente avanzada. Si bien, se ha obtenido valores de exposición similar con la dosis de 350 mg cada 3 semanas y la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas (24).

Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio pivotal de cemiplimab en CCCE, no había recibido tratamiento sistémico previo, por lo que cemiplimab podría administrarse en pacientes que hayan recibido o no tratamiento sistémico previo.

No se identificaron nuevos riesgos de seguridad con cemiplimab. Las RA más comunes con la dosis autorizada de cemiplimab fueron fatiga, náuseas, erupción cutánea, diarrea, prurito y estreñimiento. Las RA relacionadas con el sistema inmunitario más comunes fueron hipotiroidismo, neumonitis, RA cutáneas, hipertiroidismo y hepatitis, siendo mayoritariamente manejables y previsibles con esta clase de inmunoterapia. Sin embargo, debido al corto periodo de exposición y al limitado número de pacientes que recibió el régimen de dosificación recomendado (350 mg Q3W), serán determinantes los datos de seguridad adicionales del estudio confirmatorio en curso.

Como el estudio 1540 fue un ensayo de un solo brazo, no se puede sacar conclusiones de los resultados de los cuestionarios de calidad de vida. La eficacia de cemiplimab parece independiente del estado de expresión de PD-L1 en el tumor, si bien, debido al limitado número de muestras analizadas, debe confirmarse, para lo que se llevará a cabo un estudio post-comercialización de biomarcadores. Por el momento, no se dispone de biomarcadores que seleccionen a los pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento con cemiplimab.

No se detectaron anticuerpos neutralizantes para cemiplimab. Los títulos de AAC que se observaron fueron bajos y no hubo indicios de impacto clínico en la eficacia. El hecho de que ninguno de los 140 pacientes incluidos en la población de inmunogenicidad desarrollara AAC o anticuerpos neutralizantes contra cemiplimab no excluye el riesgo.

El Foro Europeo de Dermatología (EDF), la Asociación Europea de Dermato-Oncología (EADO) y un Panel de expertos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) (14) ha publicado pautas para el manejo del CCCE invasivo, según las cuales, la monoterapia o poliquimioterapia se puede usar en CCCE metastásico, sin embargo, no existe un régimen estándar establecido y las respuestas suelen ser de corta duración. Las terapias dirigidas, como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ya sea en combinación con quimioterapia o en un entorno neoadyuvante, han mostrado resultados en CCCE localmente avanzado o metastásico.

Hay pocas opciones de tratamiento sistémico que hayan demostrado eficacia en CCCE avanzado. No se dispone de estudios comparativos de cemiplimab con otros tratamientos como la quimioterapia u otros inmunoterápicos, que aunque con poca evidencia se han utilizado hasta el momento, ni datos de ensayos clínicos con diseño adecuado que permita realizar comparaciones indirectas. Los datos de eficacia obtenidos con otros tratamientos (28, 29, 30) no son comparables al proceder de poblaciones diferentes, con tamaños de muestra limitados y cortos periodos de seguimiento, en estudios sin comparador activo, y la mayoría retrospectivos, por lo que resulta difícil estimar la magnitud del beneficio.

Las tasas de respuesta con quimioterapia oscilan entre el 34 y el 86% dependiendo del esquema de tratamiento utilizado, del tipo de estudio, del perfil de pacientes (16, 31, 32). En un estudio fase II con pacientes tratados con interferón alfa, ácido retinoico y cisplatino (N=39), tras una mediana de seguimiento de 38 meses, la tasa de respuestas global (TRG) y respuestas completas (RC) fueron del 34% y del 17%, respectivamente, con una duración media de 9 y 35,4 meses, respectivamente. La tasa de respuesta fue mayor en la enfermedad localmente avanzada (67%) que en la metastásica (17%) ($p = 0,007$). La mediana de SG fue de 14,6 meses. Las estimaciones de la tasa de supervivencia a 1, 2 y 5 años fueron del 58%, 32% y 21%, respectivamente. La toxicidad incluyó generalmente fatiga de leve a moderada y sequedad mucocutánea, neutropenia de moderada a severa (38%) y fiebre neutropénica (6%). No hubo muertes relacionadas con el tratamiento (32).

En base a la frecuente sobreexpresión aberrante o mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en CCCE, se ha sugerido la utilidad de los agentes dirigidos a EGFR. La eficacia y seguridad de fármacos anti-EGFR como los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab, o de los inhibidores de la tirosina-quinasa gefitinib y erlotinib, se han informado en varios ensayos clínicos y estudios retrospectivos en pequeñas poblaciones de pacientes. Los estudios con inhibidores del EGFR para el tratamiento de pacientes con CCCE metastásico obtienen peores tasas de respuestas, aunque mejor tolerancia que la quimioterapia (29). Cetuximab en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada (33), frente al empleo de radioterapia sola, aumentó la mediana de SG de 14,9 a 24,4 meses ($p=0,018$); y cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica también aumentó la mediana hasta 10,1 meses (vs. 7,4 meses con quimioterapia; $p=0,036$).

Un análisis del Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) (34) proporciona cierta experiencia del "mundo real" de pacientes de la Unión Europea con CCCE avanzado, aunque el número de pacientes incluidos en el análisis, así como la información sobre los tratamientos recibidos, es muy limitada. El DeCOG analizó retrospectivamente 190 pacientes con CCCE avanzado (114 CCCEm y 76 CCCEla) de 20 centros clínicos alemanes y austríacos entre 2010 y 2011. En este estudio la mediana de edad fue de 78 años (intervalo: 32 a 98), y el 83,4% eran hombres, el 83% de los pacientes tenían ECOG 0-1. El 92% de los pacientes habían recibido cirugía previa relacionada con el cáncer y tan sólo un 12% de los pacientes habían recibido radioterapia previa y el 60% tenía metástasis a distancia. Los resultados de la TRO proceden de 39 regímenes de tratamiento diferentes entre 30 pacientes evaluables. Se obtuvo unas TRO del 25,6% (5,1% RC), el 33,3% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad, frente al 41% de los pacientes que presentaban enfermedad estable. En este estudio no se informó SLP.

Cemiplimab es el único tratamiento autorizado en pacientes con CCCE avanzado que no son candidatos a cirugía o radioterapia radical, si bien su eficacia y seguridad debe ser confirmada con los estudios actualmente en curso (ensayo prospectivo de un solo brazo en la misma población del estudio pivotal 1540 en una nueva cohorte, estudio de biomarcadores que confirmen el valor predictivo de PD-L1 y el informe final del estudio pivotal 1540 para las cohortes 1-3 que proporcione datos completos de DR, SLP y SG). Se ha observado mayor respuesta a 6 meses en la mayoría de los pacientes, (el 75,3% del total de pacientes alcanzaron una $DR \geq 6$ meses con cemiplimab) pero con un seguimiento medio de 9,5 meses hace falta más información para saber si este efecto se mantiene más allá en el tiempo y su efecto sobre la SLE y sobre la SG.

Los limitados datos clínicos disponibles de pacientes que se han sometido a biopsias, hasta ahora parecen sugerir que la expresión de

PD-L1 carece de valor predictivo sobre la eficacia de cemiplimab en la indicación autorizada.

CONCLUSIÓN

Cemiplimab ha sido autorizado con una “aprobación condicional” en pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado (CCCEm y CCCEla) no candidatos a cirugía o radioterapia curativas, en base a los resultados de un estudio pivotal de fase II, abierto sin grupo control que impide tener la certeza de la magnitud del beneficio. La TRO fue del 49,2%, 43,6% y 39,3% en las cohortes 1, 2 y 3, respectivamente; la DR ≥ 6 meses en el 93%, 68% y 64% de los pacientes de las cohortes 1, 2 y 3, respectivamente, la SG al año fue del 81,3%, 93,2% y 76,1%, respectivamente y la SLP fue del 53,1%, 58,1% y 44,6% respectivamente. La cohorte 3 (N=56) del estudio pivotal incluyó pacientes con CCCEm que recibieron la dosis autorizada de cemiplimab de 350 mg Q3W.

El perfil de seguridad de cemiplimab está en línea con el de otros anticuerpos anti-PD1/PD-L1 (fatiga, náuseas, diarrea, prurito e infecciones), si bien se debe tener en cuenta que el tiempo de exposición fue bajo y los estudios fueron no aleatorizados y sin brazo control. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipo e hipertiroidismo, neumonitis, reacciones cutáneas y hepatitis. Un 47,5% de los pacientes presentaron EA grado ≥ 3 (13% relacionados con el tratamiento), un 30,3% EAG (8,5% relacionados con el tratamiento) y un 6,9% suspendió el tratamiento por EA (5,6% relacionados con el tratamiento). Los EAG fueron más frecuentes en pacientes de más edad. No se dispone de datos de seguridad de cemiplimab a largo plazo.

Cemiplimab es el único fármaco estudiado en pacientes adultos con CCCE avanzado, no candidatos a cirugía o radioterapia con intención curativa, con expectativa de vida de al menos 3 meses, sin contraindicación para inmunoterapia y que no hayan recibido previamente anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1. Las limitaciones e incertidumbres de la evidencia disponible hasta el momento hacen difícil estimar la magnitud del beneficio y será necesario disponer de datos de los estudios actualmente en curso, los cuales permitirán completar la información sobre farmacología, farmacocinética, eficacia, toxicidad, inmunogenicidad y el papel de PD-L1, para poder así determinar su utilidad real en terapéutica.

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 LIBTAYO® (cemiplimab) en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado (CCCEm o CCCEla) que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.

REFERENCIAS

1. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Oter-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-Haxtall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1069-80.
4. Amanda F, Nahhas, Chase A. A review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma skin cancer. *JCDA*. 2017;10:37-45.
5. American Cancer Society. Basal and squamous cell skin cancer. Disponible en: <https://www.cancer.org>.
6. Domínguez-Cherit J, Rodríguez-Gutiérrez G, Narváez-Rosales V, Toussaint-Caire S, Fronte-Avalos L. Características del carcinoma epidermoide cutáneo y riesgo para el desarrollo de recidivas con cirugía convencional y cirugía con transoperatorio tardío. *Cirugía y cirujanos*. 2017;311:1-65.
7. Reyes-Álvarez M, Blasco-Morente G, Aránega-Jiménez A. Cáncer cutáneo no melanoma. *Actual Med*. 2018; 103 (803):26-32.
8. Montes de Oca MK, Pearlman RL, McClees SF, Strickland R, Afaq F. Phytochemicals for the prevention of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol*. 2017;93(4):956-974. doi:10.1111/php.12711
9. Teich J, Monter A, Victor A, Apellaniz A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *ACTAS*. 2017; Vol(15):154-160.
10. Mateus C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Rev Prat*. 2014; 64: 45-52.
11. Kauvar AN, Arpy CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma. Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg*. 2015;41:1214-40.
12. Gore SM, Shaw D, Martin RC, Kelder W, Rorh K, Uren R, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015 May 12. doi: 10.1002/hed.24120. [Epub ahead of rint].
13. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26 (6): 976-90.
14. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. On behalf of the European Dermatology Forum, the European Association of Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1989-2007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.110>.
15. Luxenberg MN, Guthrie TH Jr: Chemotherapy of basal cell and squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital tissues. *Ophthalmology* 93 (4): 504-10, 1986.
16. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990;66(8):1692-6.
17. NCCN (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology: squamous cell skin cancer v1.2020-October 2, 2019. National Comprehensive Cancer Network; 2019. Disponible en: https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Squamous_Cell_Skin_Cancer.pdf.
18. National Cancer Institute (NCI) - PDQ Adult Treatment Editorial Board. Skin Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2018. En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (USA). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65928/> (Último acceso: 30 de mayo de 2019).
19. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, et al.: 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for



- advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 84 (4): 235-41, 1992.
20. Casassa EA, Riffaud L, Sibaud V, Chira C et al. Efficacité de l'association paclitaxel/cetuximab chez 14 patients avec carcinome épidermoïde avancé. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2017;144:163-164.
 21. Kalapurakal SJ, Malone J, Robbins KT et al Cetuximab in Refractory skin cancer treatment. *J Cancer*. 2012; 3: 257–261.
 22. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
 23. CHMP Guideline on Conditional Marketing Authorisation (EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1 Feb 2016)
 24. 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)
 25. EPAR de Libtayo® (cemiplimab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Último acceso: agosto 2019).
 26. 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>
 27. 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
 28. William WN, Feng L, Ferraraotto R, Ginsberg L, Kies M, Lippman S, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(6):1110-3.e2
 29. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3419-26.
 30. Foote MC, McGrath M, Guminski A, Hughes BGM, Meakin J, Thomson D, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(10):2047-52.
 31. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1991;67(8):2030-2.
 32. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Lippman SM, Ginsberg L, Diaz E Jr, et al. Phase II study of induction chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin (TIC) for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2002;95(2):322-30.
 33. Ficha Técnica de Erbitux® (cetuximab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04281003/FT_04281003.pdf
 34. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:34-43. Disponible en: DOI: 10.1016/j.ejca.2018.01.075

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Cantabria

Comité de Medicamentos de Sacyl

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.