

Informe de Evaluación de Cemiplimab (Libtayo) en el tratamiento del carcinoma basocelular

1. TITULO DEL ESTUDIO: Informe de Evaluación de Cemiplimab (Libtayo) el tratamiento del carcinoma basocelular.

2. RESUMEN

Cemiplimab (Libtayo) a dosis de 350 mg cada 3 semanas por un máximo de 93 semanas está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastático que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de la vía de Hedgehog.

Esta indicación deriva del ensayo 1620, fase II, internacional, no aleatorizado que aún sigue en curso que tiene dos cohortes de pacientes en estudio, una localmente avanzada y una metastática. EL objetivo primario de este estudio es la tasa de respuestas evaluada por un comité independiente. Cubre una población de pacientes en la que no hay tratamiento estándar y es una necesidad médica no cubierta. En este contexto se observa una tasa de respuesta del 28.6% (IC95% 19.2-39.5%), con un 6% de respuestas completas siendo la duración de respuesta muy prolongada, 85.2% a los 12 meses y 69.7% a los 16 meses en el carcinoma basocelular localmente avanzado. La mediana de supervivencia libre de progresión es de 19.3 meses. En la cohorte de metastático las respuestas son consistentes con las de la enfermedad localmente avanzada 28.6% de respuestas objetivas con un paciente con respuesta completa y nueve en respuesta parcial. La mediana de SLP es de 6.6 meses.

EL fármaco ha obtenido la aprobación de FDA y de EMA.

Cemiplimab se evalúa con el formulario 3 de la escala de beneficio clínico de la ESMO. Con él se le asigna la máxima puntuación posible de 3

3. FÁRMACO A EVALUAR

- a. **Nombre Genérico:** Cemiplimab
- b. **Nombre Comercial:** Libtayo
- c. **Indicacion motivo de este informe:** Cemiplimab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastático que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de la vía de Hedgehog.

4. FECHA DE REALIZACIÓN DEL INFORME

Marzo de 2022

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. Breve resumen del mecanismo de acción del fármaco

Cemiplimab es una inmunoglobulina G4 completamente humana que se une a el receptor de PD-1, bloqueando la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Dado que la interacción del receptor PD-1 con sus ligandos resulta en inhibición de las funciones de la célula T, cemiplimab al bloquear esta interacción resulta en una potenciación de los linfocitos T que incluye el efecto antitumoral.

5.2. Breve revisión del contexto actual según la indicación en la que se quiera posicionar el nuevo medicamento.

El carcinoma basocelular es la neoplasia más frecuente en el ser humano con una incidencia en España de 253,23 (IC 95%: 69,45-273,01)/100.000 personas-año (1). No se dispone de datos precisos de la incidencia de enfermedad avanzada, la estimación es que representan del 0.25 al 0.8% y respectó a la enfermedad metastásica el 0.04 a 0.1% (2, 3).

En el estadio avanzado esta enfermedad es una causa importante de morbilidad. Su localización en regiones expuestas al sol hace que sea frecuente encontrarlo en la región de la cara, lo que causa una desfiguración visible con importante impacto psicológico para el paciente, además es capaz de producir, dolor, alteración funcional, sangrado e infección como síntomas frecuentes (4).

La situación de carcinoma basocelular localmente avanzado o metastático que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de la vía de Hedgehog no dispone de tratamientos autorizados, utilizándose diferentes tratamientos paliativos con escasa evidencia de utilidad (5). Por ello la indicación terapéutica de cemiplimab viene a cubrir esta laguna terapéutica.

5.3. Valoración crítica de la metodología y resultados del ensayo.

Los datos de cemiplimab en carcinoma basocelular localmente avanzado o metastático que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de la vía de Hedgehog provienen del estudio 1620. Se trata de un ensayo fase II, internacional, no aleatorizado que aún sigue en curso en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastático en los que ha fallado el tratamiento previo con inhibidores de Hedgehog. Este diseño es aceptable ya que la baja frecuencia de la enfermedad a estudio impide realizar un ensayo fase III comparativo, por otra parte, al no existir tratamiento estándar para la situación clínica descrita, el brazo de control debería ser placebo o tratamientos de eficacia cuestionable. El objetivo primario del ensayo es la tasa de respuestas objetivas y su duración evaluadas por un comité independiente que es un objetivo claramente evaluable por un ensayo fase II. La respuesta por otra parte es un objetivo valioso para estos enfermos con enfermedad muchas veces desfigurante sin ser necesarios para una primera evaluación parámetros dependiente del tiempo como supervivencia.

Se hicieron dos grupos de pacientes, localmente avanzados y aquellos que presentaban enfermedad metastásica, y en ambos casos recibieron cemiplimab 350 mg a dosis fija cada 3 semanas hasta un máximo de 93 semanas de tratamiento. La respuesta se evaluó por un comité externo que utilizó RECIST 1.1 en las lesiones

metastásicas internas y en el caso de las lesiones externas se usó un criterio compuesto de datos radiológicos y de fotografía digital medida con criterios de la OMS.

En el momento del análisis (febrero del 2020) habían sido incluidos en el estudio un total de 138 pacientes: 54 en el grupo metastásico y 84 en el grupo localmente avanzado.

En los pacientes localmente avanzados se observó una tasa de respuesta del 28.6% (IC95% 19.2-39.5%), con un 6% de respuestas completas siendo la duración de respuesta muy prolongada, 85.2% a los 12 meses y 69.7% a los 16 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión es de 19.3 meses. Una actualización posterior de la respuesta en junio de 2020 establece una tasa de respuestas del 32.1%. La mediana de tiempo a la aparición de respuesta es de 4.21 meses con un rango entre 2.1 y 13.4 meses.

En la cohorte de metastásico la mediana de seguimiento de los pacientes es más corta y en la actualización de junio de 2020, hay 35 pacientes con una mediana de seguimiento de 8.54 meses. Las respuestas son consistentes con las de la enfermedad localmente avanzada 28.6% de respuestas objetivas con un paciente con respuesta completa y nueve en respuesta parcial. La mediana de SLP es de 6.6 meses, pero hay que tener en cuenta el escaso seguimiento de los enfermos y de hecho la mediana de duración de la respuesta aún no ha sido alcanzada.

De momento solo hay datos de eficacia por estratos de PD-L1 en un pequeño grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada que no muestran diferencias de eficacia atribuibles a la expresión de PD-L1.

Se han publicado datos de calidad de vida basados en las escalas QLQ-30 y Skindex-16 y se observó estabilización o mejoría de los parámetros de calidad de vida y de capacidad funcional para los pacientes. Los respondedores mostraban mejoría de prácticamente todos los parámetros evaluados (6).

La seguridad de cemiplimab está avalada por una base de datos de 816 pacientes de los que dos terceras partes recibieron el esquema de tratamiento de 350 mg cada 3 semanas. Casi todos los pacientes de monoterapia, presentaron al menos un efecto adverso (AE) (97.1%) y más de una tercera parte de ellos (45.7%) presentaron toxicidad de alto grado (igual o superior a grado 3). Dos terceras partes de los pacientes presentaron efectos adversos emergentes, mayoritariamente fatiga (28.3%), diarrea (12.3%), prurito (13.8%) e hipotiroidismo (8.7%).

Los efectos adversos de especial interés incluyen los efectos inmuno-relacionados y los más frecuentemente encontrados fueron hipotiroidismo (8.7%), colitis (3.6%), hipertiroidismo (4.3%) and artralgia (4.3%) sin embargo los efectos severos de grado 3 o superior rara vez ocurrieron.

En el ensayo 1620 se dispone de datos de seguridad de 132 pacientes en el corte de datos de febrero de 2020. Se produjeron efectos adversos de grado 3 o superior en el 44.7% de los pacientes, los más frecuentes fueron hipertensión (4.5%), colitis (3%) y fatiga, infección urinaria, hipopotasemia, discapacidad visual y aumento de la presión arterial (2.3% cada uno de ellos). Se notificaron efectos adversos graves en el 31.8% de los enfermos siendo los más frecuentes, infección urinaria (3.8%) y colitis (3%). Se interrumpió el tratamiento por efectos adversos en el 13% de los pacientes siendo las causas más frecuentes colitis (1.5%) y deterioro de ECOG (1.5%).

Un 4.3% de los pacientes experimentaron efectos adversos emergentes que resultaron en fallecimiento sin que ninguno de estos fallecimientos se relacionara con cemiplimab.

Los efectos adversos graves y las discontinuaciones de tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de pacientes de edad más avanzada.

Aunque en este ensayo son claramente inmaduros los parámetros dependientes de tiempo como supervivencia libre de progresión, supervivencia global y duración de las respuestas, los datos que se presentan de respuesta, en una situación en la que no hay estándar terapéutico justifican la autorización que ha dado la EMA al medicamento en esta indicación.

5.4. Biomarcadores para la eficacia del tratamiento

Como se ha comentado la información de biomarcadores es limitada ya que solo está disponible en 50 de 84 pacientes con enfermedad localmente avanzada. No se dispone aún de datos en enfermedad metastásica. Basándonos en la información preliminar no parecen existir diferencias de acción del medicamento en función de la expresión de PD-L1.

5.5. Valoración de otros ensayos clínicos / revisiones sistemáticas / meta-análisis que ayuden a sustentar la indicación

No hay información adicional disponible

5.6. Posicionamiento del fármaco y su indicación

La indicación actual del fármaco es prácticamente la última línea, carcinomas basocelulares localmente avanzados o metastásicos en los que ha fallado el tratamiento con inhibidores de Hedghog. Sin embargo, la elevada tasa de respuestas objetivas, su prolongada duración y la mejor tolerancia del cemiplimab respecto a los inhibidores hacen pensar que rápidamente escalara posiciones hacia líneas más precoces de tratamiento pudiendo llegar a sustituir a los inhibidores de Hedghog en la primera línea e incluso en el contexto neoadyuvante para evitar cirugías mutilantes.

Es por tanto posible que este fármaco llegue a desplazar a los inhibidores de Hedghog de la primera línea del carcinoma basocelular relegándolos a su uso al fallo de inmuoterapia.

5.7. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

- a. **Coste-oportunidad general:** Cemiplimab cubre una laguna terapéutica ya que en la indicación aprobada hay una necesidad médica no cubierta y no había definido ningún tratamiento que se pudiera considerar estándar. A los pacientes les aporta una alta tasa de respuestas objetivas con lo que supone de mejoría en la sintomatología local y social y además estas respuestas son de larga duración.
- b. **Balance entre beneficio y toxicidad:** Cemiplimab como otras inmunoterapias anti PD-1 en monoterapia tiene un perfil de seguridad muy favorable, esto favorece su administración en los pacientes ancianos y con comorbilidades que representan una población importante de pacientes con carcinoma basocelular avanzado o metastásico.
- c. **Definición de subgrupos** No existen subgrupos de beneficio especial beneficiándose todos los subgrupos de pacientes de este tratamiento.

5.8. Valoración desde una perspectiva social:

- a. **Innovación:** Cemiplimab se suma a otros fármacos anti PD-1, en el arsenal terapéutico oncológico sin que aporte innovación en cuanto a mecanismo de acción o perfil de seguridad. La innovación se basa en la indicación a una población que constituye una necesidad médica no cubierta, si bien esta indicación ha sido explorada por otros fármacos anti PD-1 que no han solicitado la autorización de comercialización por parte de la EMA
- b. **Reportar si hay datos de calidad de vida:** Como ya se ha comentado se han publicado datos de calidad de vida basados en las escalas QLQ-30 y Skindex-16 y se observó estabilización o mejoría de los parámetros de calidad de vida y de capacidad funcional para los pacientes. Los respondedores mostraban mejoría de prácticamente todos los parámetros evaluados (6).
- c. **Impacto para el sistema sanitario.** El tratamiento con cemiplimab va a suponer el coste de este fármaco en una situación en la que no tenemos estándar. El tratamiento se administra cada 3 semanas hasta un máximo de 93 semanas. Las medianas de duración del tratamiento en el ensayo clínico fueron de 26.8 semanas para el carcinoma metastásico y de 47.15 para el localmente avanzado. En algunos casos cemiplimab va a evitar el uso de quimioterapia basada en platino y las toxicidades derivadas de ella.
- d. **Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.** No disponemos de registros de pacientes con carcinoma basocelular de las características cubiertas por la indicación. En España con estimaciones a la baja se diagnostican unos 136.500 pacientes con carcinoma basocelular al año, de ellos 136 serían metastásicos y 340 localmente avanzados suponiendo un 50% de fracasos intolerancias a inhibidores de Hedgehog estaríamos frente a unos 238 pacientes anuales.

5.9. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones EMA y FDA con fechas

El 9 de febrero de 2021 la FDA aprueba cemiplimab para pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado previamente tratado con inhibidores de Hedgehog o

aquellos en los que estos inhibidores no son apropiados y además da aprobación acelerada para los pacientes metastásicos previamente tratados con inhibidores de Hedgehog o en los que estos no son apropiados.

El 20 de mayo de 2021 la EMA aprueba cemiplimab en monoterapia para el tratamiento de adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastático que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de Hedgehog.

b. ESCALA ESMO (v 1.1)

Cemiplimab se evalúa con el formulario 3 de la escala de beneficio clínico de la ESMO. Este se utiliza para enfermedades huérfanas, o enfermedades con altas necesidades no cubiertas con estudios de aprobación de brazo único en que objetivo primario es la supervivencia libre de progresión o la tasa de respuesta (7).

En esta escala hay tres grados y cemiplimab obtiene el máximo (3) por tener una tasa de respuestas entre 20 y 60% y una duración de respuesta mayor de 9 meses.

c. Guías de práctica clínica internacionales (evitar guías NCCN)

La guía europea más reciente de EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), EDF (European Dermatology Forum) y EADO (European Association of Dermato-Oncology) es del año 2019 y recoge el cemiplimab como un fármaco aun en investigación (8).

La guía NCCN en su versión más reciente de noviembre de 2021 recomienda el uso de cemiplimab en pacientes localmente avanzado o metastático que ha fracasado o ha presentado intolerancia a un inhibidor de Hedgehog (9).

d. Guía SEOM más reciente

No hay guía SEOM de manejo de Carcinoma Basocelular

6. CONCLUSIONES

El estudio 1620 demuestra la actividad de cemiplimab en carcinoma basocelular localmente avanzado o metastático que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de la vía de Hedgehog. Se trata de un estudio fase II internacional, no aleatorizado que aún sigue en curso y que evalúa dos poblaciones de pacientes, unos localmente avanzados y otros metastásicos previamente tratados con un inhibidor de hedgehog. Esta población de pacientes constituye una necesidad médica no cubierta ya que no existe un tratamiento estándar en esa situación y el fallo de inhibidores de Hedgehog es frecuente ya sea por resistencia o toxicidades.

El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuestas. En este contexto se observa una tasa de respuesta del 28.6% (IC95% 19.2-39.5%), con un 6% de respuestas completas siendo la duración de respuesta muy prolongada, 85.2% a los 12 meses y 69.7% a los 16 meses en el carcinoma basocelular localmente avanzado. La mediana de supervivencia libre de progresión es de 19.3 meses. En la cohorte de metastático

las respuestas son consistentes con las de la enfermedad localmente avanzada 28.6% de respuestas objetivas con un paciente con respuesta completa y nueve en respuesta parcial. La mediana de SLP es de 6.6 meses. Los datos de supervivencia están aún inmaduros motivo por el que la aprobación de la EMA ha sido condicional a la actualización de estos datos. Estos datos han sido ya aportados a la EMA si bien aún no han sido publicados.

La toxicidad es la de cualquier fármaco anti PD-1 lo que facilita su utilización en esta población de pacientes que frecuentemente son ancianos y con comorbilidades.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Cemiplimab se recomienda para el tratamiento de los pacientes con carcinoma basocelular de la piel localmente avanzados o metastásicos en los que ha fallado o son intolerantes a un tratamiento con inhibidores de Hedghog.

8. Ficha técnica del fármaco: especificando los aspectos más relevantes

[Libtayo, INN-cemiplimab \(europa.eu\)](#)

9. BIBLIOGRAFÍA (mediante sistema Vancouver)

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 dermo-sifiliograficas*. 2016;107(4):318-28.
2. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(5):957-66.e2.
3. Stevens VW, Stenehjem DD, Patterson OV, Kamau AWC, Yim YM, Morlock RJ, et al. Characterization and survival of patients with metastatic basal cell carcinoma in the Department of Veterans Affairs: a retrospective electronic health record review. *Archives of dermatological research*. 2018;310(6):505-13.
4. Steenrod AW, Smyth EN, Bush EN, Chang AL, Arron ST, Helfrich YR, et al. A Qualitative Comparison of Symptoms and Impact of Varying Stages of Basal Cell Carcinoma. *Dermatology and therapy*. 2015;5(3):183-99.
5. Krišto M, Šitum M, Čeović R. Systemic Therapies for Advanced Basal Cell and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: Novel Targeted Therapies and Immunotherapies. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2020;28(2):80-92.
6. Stratigos AJ, editor Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial 2021; ASCO Annual Meeting: American Society of Clinical Oncology.
7. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(10):2340-66.
8. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based

interdisciplinary guidelines. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;118:10-34.

9. NCCN Guidelines. Basal Cell Skin Cancer.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf Acceso marzo 2022

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology, Sanofi, Novartis, Pierre Fabre.