

Cemiplimab

en varios tipos de cáncer

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fernández Moriano C. Cemiplimab (Libtayo®) en varios tipos de cáncer. Panorama Actual Med. 2022; 46(454): 760-772

Cemiplimab es un nuevo anticuerpo monoclonal dirigido frente al receptor de muerte celular programada PD-1: bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados en células tumorales y/u otras del microentorno tumoral, de modo que potencia las respuestas antitumorales de células T. El medicamento ha recibido la *autorización condicional* para su uso en monoterapia por vía intravenosa para el tratamiento de pacientes adultos con: carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) metastásico o localmente avanzado no candidato para cirugía o radiación curativas; carcinoma basocelular (CBC) localmente avanzado o metastásico que ha progresado tras el uso de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog o en pacientes intolerantes a estos fármacos; y en primera línea de un carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado (no candidato a quimiorradiación definitiva) o metastásico que exprese PD-L1 $\geq 50\%$ y sin mutaciones en *EGFR*, *ALK* o *ROS1*.

En un estudio de fase 2 abierto y de un solo brazo, cemiplimab indujo, tras una mediana de seguimiento de 8 meses, una tasa de respuesta objetiva del 41% en pacientes con CCE metastásico, tratados o no previamente. Esto se correlacionó con una mediana de supervivencia libre de progresión de 10,4 meses y una tasa de supervivencia global a los 12 meses del 76%. Su aprobación en CBC avanzado/metastásico se basó en los datos derivados de otro estudio de fase 2 con pacientes en recaída o refractariedad tras el uso de inhibidores de la vía Hedgehog o intolerantes a dichos fármacos: el nuevo tratamiento se asoció con una TRO del 29-32% tras seguimientos de entre 9 y 16 meses, si bien la mayoría eran respuestas parciales (25-26%). A la espera de resultados a largo plazo, no se puede concluir aún sobre el mantenimiento de la respuesta antitumoral y un aumento de supervivencia en pacientes con estos dos tipos de tumores cutáneos no melanoma. Su indicación en primera línea del CPNM avanzado o metastásico sin mutaciones oncogénicas (*EGFR*, *ALK* o *ROS1*) ha sido la mejor contrastada: un estudio pivotal de fase 3 con pacientes que sobreexpresan

PD-L1 ($\geq 50\%$) y no son candidatos a quimiorradiación probó que cemiplimab prolonga la mediana de supervivencia en casi 8 meses respecto a regímenes dobles de quimioterapia basada en platino (22,1 vs. 14,3), reduciendo en un 32% el riesgo de muerte, si bien la TRO se mantenía en niveles moderados (37% vs. 21%), con una duración inferior a 2 años.

En general, la eficacia clínica de cemiplimab es consistente en los distintos subgrupos de pacientes, independiente de factores como la edad, el estado de expresión de PD-L1 y los tratamientos previos. Por otra parte, su seguridad está en línea con lo conocido para otros anti-PD-1: tiene un perfil toxicológico importante pero manejable clínicamente, con una alta incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento (30-37% graves) que a menudo conlleva interrupciones (8%). Por su frecuencia y severidad destacan reacciones adversas como dolor musculoesquelético, fatiga, trastornos gastrointestinales y cutáneos, anemia e infecciones del tracto respiratorio. Además, sobresale la posibilidad de reacciones adversas inmunomediadas, pero también se carece de datos a largo plazo.

En definitiva, sin incorporar ninguna novedad en términos de mecanismo de acción (compartido con pembrolizumab y nivolumab), cemiplimab se incorpora como una nueva opción de inmunoterapia similar a otras ya disponibles para tres tipos de tumores sólidos avanzados/metastásicos, en pacientes con escasas opciones de tratamiento para los que sigue existiendo una necesidad de optimizar la farmacoterapia. Sea como fuere, no va a suponer una cura, sino que constituye un tratamiento sintomático paliativo dirigido a mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia (no asegurado en los tumores cutáneos). Puesto que se recomienda su uso mantenido hasta toxicidad inaceptable o progresión de la patología, persisten incertidumbres en las limitaciones de la evidencia y se requieren más datos a largo plazo para extraer conclusiones sólidas.

Aspectos fisiopatológicos

CARCINOMA CUTÁNEO NO MELANOMA

El cáncer o carcinoma de piel se divide en dos grandes tipos: melanoma y **carcinoma cutáneo no melanoma** (CCNM). Este último engloba fundamentalmente al **carcinoma basocelular** (CBC), también denominado epiteloma basocelular o basalioma, y al **carcinoma de células escamosas** (CCE), también llamado epidermoide o espinocelular. 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 oncológicos, por lo que se desconoce la incidencia exacta de sus subtipos.

El **CBC** constituye la forma más común de cáncer cutáneo maligno en los seres humanos, representando en torno al 75-80% de los tumores cutáneos diagnosticados, y se estima que el riesgo global de padecerlo a lo largo de la vida está entre un 28% y un 33%. Junto a él, el **CCE** invasivo sería el segundo tumor cutáneo en frecuencia¹ y representa algo menos del 20% de los diagnósticos. En conjunto, el CCNM ha experimentado un aumento persistente en las cifras de incidencia (en torno a un 3-8% anual desde 1960), que han adquirido proporciones epidémicas a pesar de los programas de educación sanitaria a nivel mundial.

En EE.UU., por ejemplo, se diagnostican al año más de 1,2 millones de casos de CBC (se traduce en tasas anuales entre 407 y 485 casos por 100.000 habitantes en los hombres y 212-253 en las mujeres) y una cifra inferior cercana a los 200.000 de casos

de CCE (tasas anualizadas entre 81 y 136 nuevos casos para los hombres y 26-29 para mujeres). En España, la tasa de incidencia bruta global anualizada ha sido estimada en 113,1 nuevos casos/100.000 habitantes para el CBC y de 38,2 nuevos casos/100.000 para el CCE; no obstante, se han descrito notables diferencias de incidencia entre sexos (se presenta en un 50% más en hombres que en mujeres) y también por regiones, siendo, por ejemplo, superior el número de nuevos casos de CCNM en Madrid que en Granada (Tejera-Vaquerizo *et al.*, 2016).

Sea como fuere, la no inclusión de estos tumores en registros hace muy probable su subestimación. El progresivo cambio demográfico con tendencia al envejecimiento en los países del “primer mundo” ya está conllevando a un aumento en la frecuencia de estos tipos de tumores debido a que el riesgo de desarrollarlo se incrementa con la esperanza de vida. Además de la edad, se han descrito otros factores de riesgo relacionados con el mayor impacto de CBC y CCE, destacando la mayor exposición recreativa al sol –sobre todo, a sus radiaciones ultravioleta B– y los cambios en el estilo de vida, pero también otros como la genética, el fenotipo de piel y la predisposición a tener nevus (lunares), la inmunosupresión, las radiaciones ionizantes, ciertos carcinógenos ambientales (hidrocarburos, aceites minerales, arsénico, etc.), la infección por virus del papiloma humano (VPH) o el tabaquismo.

Desde el punto de vista clínico, el CBC, debido a su capacidad de invasividad local, puede producir una morbilidad significativa, ya que la mayoría afec-

ta a zonas visibles y funcionales. Sin embargo, la mortalidad del CCNM es atribuible fundamentalmente al CCE, el cual, aunque menos incidente, comporta un riesgo mucho mayor de metástasis a distancia.

Según se ha sugerido, el CBC surge², por lo general, en las zonas expuestas al sol, especialmente la cabeza y el cuello (es muy frecuente en la cara), y tiende a crecer lentamente. Aparece en forma de lesiones clínicas cuya forma de presentación depende del subtipo clínico e histológico: en forma de pápulas de aspecto perlado o nódulos (CBC nodular), en forma de placa eritematosa que recuerda a un eczema (CBC superficial) o en forma de una lesión semejante a una cicatriz (CBC esclerodermiforme). Es muy infrecuente que se propague a otras partes del cuerpo (metástasis), aunque si no se trata, podría extenderse a los tejidos próximos y llegar a afectar los huesos, dificultando entonces su tratamiento curativo. Incluso después del tratamiento, el CBC puede reaparecer en el mismo u otro lugar de la piel; de hecho, hasta la mitad de las personas diagnosticadas con CBC padecerán un nuevo cáncer de piel dentro de los siguientes 5 años.

También en las áreas del cuerpo expuestas al sol (cara, orejas, labios o dorso de manos) se manifiesta el CCE, que inicialmente toma la forma de una lesión elevada firme, levemente eritematosa, de bordes mal definidos y superficie lisa o escamosa; la lesión aumenta de diámetro progresivamente y puede, al cubrirse de un componente queratósico, dar lugar a un **cuerno cutáneo**, si bien otras veces aparece

2 El CBC guarda una estrecha relación con el tejido conectivo del entorno, observándose en el mismo una mayor expresión del receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). También los fibroblastos pueden estar implicados en la liberación de citocinas que faciliten la supervivencia del epitelio tumoral. Se han descrito mutaciones en los genes supresores de tumores *p53* y *PTCH*, este último asociado al síndrome del carcinoma basocelular nevoide (*síndrome de Gorlin*), de herencia autosómica dominante y que se expresa con la aparición precoz de CBC, alteraciones en los huesos (quistes mandibulares) y pequeñas depresiones en palmas y plantas.

1 En algunas zonas en algunas zonas como las manos, el CCE puede llegar a tener mayor incidencia que el CBC.

una úlcera de lecho friable y sucio, con la base indurada y los bordes sobre-elevados, que adopta una morfología ulcerovegetante típica, fácilmente sangrante. A diferencia del CBC, el CCE suele asentarse sobre piel previamente alterada –regiones con precancerosis o cáncer *in situ*, cicatrices o úlceras crónicas– y suele afectar a las mucosas, siendo la forma *de novo* muy infrecuente. Algunas veces comienza como una queratosis actínica y, más raramente, se forman en la piel del área genital. Además de un mayor riesgo de recurrencia³, el CCE también tiene mayor capacidad metastatizante y mayor probabilidad de crecer hacia las capas más profundas de la piel. La presencia de adenopatías regionales puede ser indicativa de metástasis ganglionares, que se presuponen las causantes del aumento de las tasas de mortalidad.

Es preciso recordar que, por lo general, los tumores cutáneos no melanomas en estadios avanzados (localmente avanzado o metastásico) son relativamente poco frecuentes; sin embargo, en el caso del CCE, el riesgo es mayor (5-14%), aunque solo un 5% de los CCE localmente avanzados o metastásicos no son candidatos a cirugía o radioterapia.

Tanto en los casos de CBC como de CCE, en principio, los tumores localizados *in situ* pueden ser tratados con cirugía, por técnicas convencionales de extirpación o con técnicas que permitan obtener márgenes libres de tumor (por ejemplo, la cirugía micrográfica de Mohs), o bien con otros tratamientos locales, como escisión quirúrgica, crioterapia, electrocirugía y radioterapia. Para la mayoría de los casos de CCNM, la cirugía con márgenes de seguridad libres de tumor es el tratamiento de elección: permite, por ejemplo, obtener tasas de curación

del CBC cercanas al 90% a los 5 años. Pero, si la histopatología confirma metástasis de los ganglios regionales, se lleva a cabo la disección ganglionar y terapia adyuvante con radioterapia.

En los casos de CBC de gran tamaño y localizado en áreas fotoexpuestas, se tiende a tratar con técnicas menos invasivas como la terapia fotodinámica, los inmunomoduladores, la quimioterapia tópica o sistémica, el imiquimod tópico, 5-fluorouracilo tópico, el interferón intralesional, la criocirugía o electrocoagulación, la radioterapia. En cambio, para los casos avanzados y metastásicos no hay un estándar de tratamiento, por las limitaciones de la evidencia disponible. Las recomendaciones para el tratamiento del CCE avanzado o metastásico (el CBC apenas hace metástasis) de las guías clínicas de mayor consenso⁴ incluyen la quimioterapia convencional y, particularmente, regímenes basados en cisplatino como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo o vindesina (y, a veces, docetaxel en CCE de cabeza y cuello), pese a que el riesgo de reacciones adversas al tratamiento es alto y su eficacia limitada, con respuestas de corta duración. También se valora el empleo de regímenes a base de interferón alfa y derivados del ácido retinoico, como la isotretinoína, e incluso se han empleado otros agentes antineoplásicos como la doxorrubicina, topotecán y etopósido, o el inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) erlotinib.

Sea como fuere, el tratamiento farmacológico debe ser individualizado, de acuerdo con el tipo de tumor, las particularidades del paciente y la experiencia clínica, convenientemente acompañado, en su caso, de las intervenciones psicológicas y el tratamiento de soporte precoz, pues es frecuente

que los pacientes con carcinomas cutáneos se vean afectados emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) y requieran un abordaje multidisciplinar.

Otros agentes anticancerígenos específicos con autorización más reciente se pueden emplear en algunos pacientes con CBC o CCE avanzados y en líneas posteriores de tratamiento:

- **Cetuximab:** anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad del receptor del EGFR y ha sido autorizado para el tratamiento del CCE de cabeza y cuello irreseccable o metastásico en combinación con radioterapia o quimioterapia basada en platino. Frente al empleo de quimioterapia sola, en los ensayos clínicos la combinación con cetuximab aumentó la mediana de supervivencia global de 14,9 a 24,4 meses ($p=0,018$); asociado a quimioterapia basada en platino también aumentaba esa mediana hasta 10,1 meses (vs. 7,4 meses con quimioterapia; $p=0,036$). Las mejores respuestas se conseguían en aquellos pacientes con sobreexpresión tumoral de EGFR, así como con la ausencia de mutaciones en el gen RAS.
- Más recientemente, se comercializaron en similares indicaciones **nivolumab** y **pembrolizumab**, dos anticuerpos monoclonales producidos mediante tecnología de ADN recombinante que son capaces de unirse y antagonizar al receptor de muerte programada 1 (PD-1) situado en la superficie de linfocitos T. Con esa unión, impiden la inhibición de la respuesta antitumoral de linfocitos T por parte de las moléculas PD-L1 y PD-L2 expresadas en la superficie de la célula tumoral, de forma que ejercen un efecto potenciador de dicha respuesta. Han sido autorizados en monoterapia tras el progreso de la

3 Los factores clínicos e histológicos se identifican y permiten clasificar a los pacientes con CCE en dos grupos: bajo y alto riesgo de recurrencia. Se estima que casi un 4% de los casos de CCE presenta metástasis a los 10 años, con mayor frecuencia en lesiones de alto riesgo, tales como aquellas pobremente diferenciadas, de gran tamaño o profundidad, recidivantes, con ciertas características histológicas o localizaciones. Cerca del 70% de las metástasis se diagnostican dentro del primer año, un 91% dentro de los 3 primeros años y 96% dentro de los 5 primeros años.

4 Por ejemplo, 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).

enfermedad durante o después de un tratamiento de quimioterapia.

- En los casos de CBC metastásico (excepcional) y localmente avanzado no candidatos a cirugía o radioterapia, pueden emplearse los inhibidores selectivos de la vía Hedgehog (Hh): **vismodegib** y **sonidegib**. Estos fármacos activos por vía oral impiden –mediante la unión a la proteína transmembrana *Smoothed* (SMO)– la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción de oncogenes asociados a glioma y de los genes diana Hedgehog, involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular. Vismodegib ha demostrado tasas de respuesta del 48% y 33%, con una duración media de 9,5 y 7,6 meses, en pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica, respectivamente; casi todos los pacientes experimentan al menos un efecto adverso (espasmos musculares, alopecia, pérdida del gusto, pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga, náuseas o diarrea). Sonidegib induce tasas de respuesta similares o algo menores (25% y 32%, respectivamente) con efectos adversos semejantes, además de elevaciones en las enzimas creatinasa y lipasa. Una de las principales desventajas del tratamiento con estos fármacos es el desarrollo de resistencia tumoral a partir de mutaciones en los diferentes genes de la vía Hh (ligando Hh, receptor Patched y receptor de señal Smo).

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El término *cáncer de pulmón* hace referencia a aquél provocado por células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar, en su inmensa mayoría a partir de células epiteliales (carcinomas). Como en el caso del cáncer de piel, se divide en distintos tipos en función del tamaño y la apariencia histopatológica de las células malignas. Según la estirpe

celular de que provienen, se distingue entre: i) **cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico** (CPM), cuando se originan en las células del sistema neuroendocrino, es minoritario y suele representar menos del 20% de todos los casos de cáncer de pulmón; ii) **cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico** (CPNM), si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, supone más del 80-85% de los casos, y se diferencia a su vez en 3 subtipos: adenocarcinomas (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%). En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares (cánceres mixtos).

Tal distinción responde no solo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente de ambas entidades. El CPM es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces, mientras que dentro del CPNM hay heterogeneidad en cuanto a la evolución y manifestaciones, desde un crecimiento más lento en los tumores de células escamosas bien diferenciadas hasta una mayor rapidez de progresión en los tumores de células grandes pobremente diferenciado (tienden a metastatizar pronto).

Entre las manifestaciones iniciales, la tos –puede ser seca, aumentar en frecuencia respecto a la situación basal o presentar un cambio en sus características– es el síntoma inicial más frecuente en la presentación del cáncer de pulmón (30-55%); no obstante, hasta en un tercio de los casos la hemoptisis o expectoración de sangre es el único síntoma (15-30%). La disnea aparece en el 10-30% de los casos y puede deberse a la compresión extrínseca o la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea. Entre las manifestaciones debidas a la diseminación intratorácica del cáncer pulmonar destacan el dolor torácico por invasión de las estructuras de la

pared torácica (20% al inicio, pero en hasta > 50% en algún momento de la evolución), y el derrame pleural (8-15% de los casos). Las debidas a las metástasis a distancia son menos frecuentes como forma de presentación (30%), siendo las localizaciones más comunes de éstas el cerebro (60%), los huesos (25%, especialmente en columna vertebral, pelvis, costillas y fémures), el hígado (10-25%, silente hasta fases avanzadas) y las glándulas suprarrenales (25-45%, clínicamente silentes).

En global, el cáncer de pulmón es actualmente el segundo tumor más incidente y la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y en Europa: provoca más fallecimientos que los tumores de mama, colon y próstata juntos. Según cifras de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2022), en 2020 se confirmaron más de 2,2 millones de nuevos casos (el 12% del total de cánceres) y casi 1,8 millones de muertes a nivel mundial (el 18% del total). Esa alta mortalidad hace que en términos de prevalencia no sea el tumor líder: en 2020 fue el 4º tipo tumoral más prevalente en todo el mundo tras el de mama, próstata y colon, con una prevalencia a 5 años de 2,6 millones de pacientes de todas las edades. Si bien desde 2012 se ha producido un descenso en el número total de casos diagnosticados al año, cabe destacar que la incidencia ha aumentado entre las mujeres, que representan ahora casi la mitad de los nuevos casos. Se estima que en España se diagnosticarán durante el año 2022 casi 31.000 nuevos casos de cáncer de pulmón, solo por detrás de los casos de cáncer colorrectal y de mama, y que afectarán mayoritariamente a hombres (en nuestro país aún se mantiene en un ratio 3:1 a favor de los varones).

La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y 75 años, siendo el tabaco –la exposición a su humo– el principal factor de riesgo asociado, responsable de más de 7 de cada 10 muertes por cáncer de pulmón. Desde el punto de vista clínico,

se trata de una neoplasia que limita notablemente la esperanza de vida, en mayor o menor medida según el estadio de extensión y el tipo histológico. La supervivencia⁵ es muy baja debida fundamentalmente a que en una amplia mayoría de casos su diagnóstico se realiza cuando el paciente ya presenta síntomas y en estadios avanzados y metastásicos, lo que impide la aplicación de técnicas quirúrgicas con intención curativa.

En cuanto al tratamiento, en los estadios iniciales del CPNM se opta por la resección quirúrgica (único tratamiento potencialmente curativo), pero, cuando esta no es viable en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico –estadios IIIB y IV–, clásicamente se ha recurrido a combinaciones de fármacos quimioterápicos de acción sistémica, tales como asociaciones de fármacos derivados de platino con otros como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel, con o sin bevacizumab. En concreto, suele hacerse una quimiorradiación concurrente con intención curativa, consistente en un esquema de quimioterapia basada en 2-4 ciclos de doblete a base de complejos con platino⁶ (fundamentalmente cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) y radioterapia con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fracciones de 1,8-2 Gy/diario distribuida en 30-33 sesiones; este régimen se ha mantenido sin cambios durante las últimas 2 décadas. Cuando no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una alternativa válida. Todo ello con el fin de aumentar la supervivencia global (SG), reducir la sintomatología asociada al proceso y mejorar la calidad de vida de los pacientes,

que son los objetivos terapéuticos en este contexto de CPNM incurable. Se ha probado que otras opciones, como la quimioterapia neoadyuvante de inducción adicional o de consolidación posterior a la quimiorradiación, no mejoran los resultados de SG.

Las citadas estrategias pueden lograr el control inicial de la enfermedad, debiendo hacerse posteriormente un seguimiento activo a fin de controlar la progresión tumoral. Una gran mayoría (> 50%) de los pacientes con tumores avanzados⁷ progresan y desarrollan metástasis a distancia, con frecuencia cerebrales, y hasta el 40% puede experimentar una recurrencia local. En caso de progresión, la 2ª línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado puede consistir en monoterapia con taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, o con pemetrexed (que aporta tasas de respuesta < 10% y medianas de 3 meses para la SLP y de 8 meses para la SG). Otros fármacos antineoplásicos utilizados en 2ª línea son la gemcitabina y la vinorelbina. En general, la asociación de 2, 3 o 4 fármacos quimioterápicos ha demostrado tener una eficacia superior a la monoterapia; en las pautas con 3 fármacos se recomienda que, además de contener platino, se incluya paclitaxel.

En todo caso, el adecuado manejo de estos pacientes requiere una personalización del tratamiento que, además de la clasificación histológica y las características y preferencias del paciente, considere la caracterización molecular de la lesión tumoral, dado que en la última década ciertos factores biológicos –marcadores tumorales– han adquirido gran significado pronóstico, llegando a constituir una

medida indirecta tanto de la agresividad de la neoplasia como de la respuesta terapéutica.

En este sentido, se detectan mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en aproximadamente el 10-15% de los pacientes de raza caucásica con adenocarcinoma de pulmón; mutaciones activadoras o translocaciones del gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) en el 2-7% del total de casos de CPNM; o mutaciones en el gen ROS1 en un 1-2% de los pacientes. Estos avances del conocimiento han permitido disponer de fármacos específicos de acción dirigida para realizar un tratamiento individualizado: actúan como inhibidores de tirosina cinasa del EGFR o como inhibidores de ALK o de ROS1; han permitido que pacientes con tumores metastásicos superen el año de supervivencia. Actualmente se dispone en España de varios agentes dirigidos que constituyen la primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM que presente determinados marcadores: en concreto, 4 inhibidores de EGFR (afatinib, erlotinib, gefitinib y osimertinib) y otros 5 que inhiben específicamente formas mutantes de ALK (alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib y lorlatinib); también tienen esa indicación la combinación de trameetinib/dabrafenib (inhibidores de MEK y BRAF, respectivamente) y el nintedanib (inhibidor de múltiples tirosina cinasas). Conviene subrayar que, en los pacientes con reordenamiento de ALK el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa EGFR no es eficaz.

Además de estos grupos de fármacos de síntesis química, la inmunoterapia⁸ juega un papel importante en la mejora

5 La supervivencia disminuye progresiva y significativamente con la evolución del tumor, desde una mediana de supervivencia de 59 meses (unos 5 años) para los pacientes diagnosticados en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 70%) hasta solo 4 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años de < 4%). Globalmente, en torno al 15-20% de los pacientes con CPNM siguen vivos a los 5 años del diagnóstico. El mal estado general y la pérdida de peso se han asociado a una supervivencia más corta, y algunos estudios sugieren que los individuos afroamericanos tienen un peor pronóstico.

6 La introducción en terapéutica de los complejos de platino supuso en su momento un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes: ofrecen tasas de respuesta objetiva (TRO) del 15-35%, con medianas de 3-6 meses para la SLP y de 8-12 meses para la SG.

7 La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CPNM avanzado que han recibido quimiorradioterapia es de aproximadamente 8 meses y la tasa de supervivencia a 5 años está en torno al 15%.

8 A pesar de que históricamente el CPNM se ha considerado como una enfermedad no inmunogénica, hoy se conoce que muchos de estos tumores muestran mecanismos de evasión inmunitaria que les permite crecer y desarrollarse, de modo que la inmunoterapia oncológica tiene una eficacia prometedora.

de la supervivencia de pacientes con CPNM. De hecho, uno de los mayores avances en este campo ha sido el desarrollo en la última década de fármacos biológicos capaces de modificar el equilibrio de actividad/supresión inmunitaria para aumentar la respuesta antitumoral inmunitaria. Estos son los anticuerpos monoclonales que bloquean los puntos de control inmunitario (*immune checkpoints*), representados en el CPNM por el receptor de muerte programada y su ligando PD-1/PD-L1: **atezolizumab**, **nivolumab** y **pembrolizumab**. A diferencia de nivolumab y pembrolizumab, que son anticuerpos dirigidos contra el receptor PD-1, el atezolizumab es un anticuerpo dirigido contra el ligando (PD-L1) de dicho receptor, como también lo son los más anticuerpos avelumab y durvaumab (autorizados en diferentes indicaciones oncológicas).

Estos constituyen una alternativa de tratamiento para pacientes pretratados cuyo tumor exprese fuertemente PD-L1, e incluso han probado en ensayos clínicos su potencial en primeras líneas de tratamiento en pacientes sin contraindicaciones para la inmunoterapia (por ejemplo, enfermedades autoinmunes o trasplantados), como así recogen ya algunas de las principales guías clínicas. Así, por ejemplo, el estudio de fase 3 KEYNOTE-024 incluyó a 500 pacientes naïve con CPNM avanzado y expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (en ausencia de mutaciones de EGFR o ALK), de los cuales 305 fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (300 mg/3 semanas) o 4-6 ciclos de quimioterapia estándar basada en dobles de platino. Todas las medidas de eficacia favorecieron a pembrolizumab: mejoró la tasa de respuesta objetiva (56% vs. 28%) y prolongó la

SLP (HR= 0,5; $p < 0,001$) y la SG (HR= 0,6; $p = 0,005$).

Actualmente, en aquellos pacientes con buen estado funcional con sobreexpresión de PD-L1 ($\geq 50\%$), con independencia de su histología escamosa o no, el tratamiento de elección es pembrolizumab en monoterapia. Si se desconoce el grado de expresión de PD-L1 o es menor del 50%, se dispone de esquemas que combinan pembrolizumab o atezolizumab con quimioterapia basada en platino, que se consideran preferentes a la quimioterapia. Nivolumab con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia podría ser una alternativa terapéutica a las anteriores.

Acción y mecanismo

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige específicamente y se une al receptor de muerte celular programada-1 o PD-1 (*programmed cell death 1*) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, de modo que potencia las respuestas antitumorales de células T. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado en monoterapia por vía intravenosa para el tratamiento de pacientes adultos con uno de los siguientes tipos de tumores: carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado no candidato para cirugía o radiación curativas, carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico que ha progresado tras el uso de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog o en pacientes intolerantes a estos fármacos, y en primera línea de un carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado (no candidato a quimiorradiación definitiva) o metastásico que exprese PD-L1 $\geq 50\%$ y sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS1.

El receptor PD-1 está presente en la superficie de los linfocitos T y sobre él actúan sus ligandos naturales PD-L1 y PD-L2, expresados tanto en células presentadoras de antígenos (CPAs) como en células tumorales y/u otras células del microentorno tumoral. Esa interacción regula negativamente la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de su respuesta inmunitaria: inhibe la proliferación de los linfocitos T, su secreción de citocinas y su actividad citotóxica. Se comprende, por tanto, que el bloqueo del receptor PD-1 por cemiplimab (impide la unión de PD-L1 y PD-L2) potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo sus efectos antitumorales.

Es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas y del cáncer, pero también en el desarrollo de tolerancia inmunológica a los antígenos propios (a través de las

CPAs). Así, la inducción y el mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PD-L1 limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad. Las modificaciones en la interacción de PD-1 con sus ligandos son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por las células tumorales, facilitando la progresión del cáncer; e incluso ciertos microorganismos pueden alterar esta vía dando como resultado el desarrollo y la progresión de las infecciones crónicas.

Aspectos moleculares

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 completamente humano que se produce en cultivo en suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Se trata de un heterotrámero formado por dos cadenas pesadas unidas covalentemente por puentes disulfuro entre sí, y cada una de ellas también

enlazada por puentes disulfuro a una cadena ligera de tipo *kappa*. Se establecen un total de 16 puentes disulfuro en la molécula, y en ausencia de N-glicosilación, el anticuerpo tiene un peso molecular de 143,6 kDa, teniendo en consideración la eliminación del residuo de lisina en posición 444 del extremo terminal de cada cadena pesada. Las regiones determi-

nantes de complementariedad (CDR) en las cadenas pesadas y en los dominios variables de las cadenas ligeras se combinan entre sí para formar los sitios de unión de cemiplimab a su diana PD-1.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de cemiplimab en sus indicaciones y dosis autorizadas (350 mg cada 3 semanas por vía intravenosa hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) han sido adecuadamente contrastadas en tres estudios pivotaes de fase 2 o 3.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Los datos clínicos fundamentales proceden de un ensayo de fase 2 (**estudio 1540**), de un solo brazo, con diseño abierto y multicéntrico, que incluyó un total de 193 pacientes con confirmación histológica de CCE ganglionar (CCE avanzado; n= 78) o a distancia (CCE metastásico; n= 78), en quienes no estaba indicada la cirugía o la radiación con intención curativas; fueron divididos en 3 cohortes según tipo tumoral y pauta de tratamiento con cemiplimab. El estudio incluyó, además, pacientes con otros tumores sólidos, pero excluyó pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune o trasplante de órganos e inmunosupresión farmacológica, de neumonitis, de tratamiento previo con agentes anti-PD-1/PD-L1, con infección activa o metástasis cerebrales, o con mal estado funcional (puntuación ECOG \geq 2).

Entre las características demográficas basales de los pacientes sobresalen la avanzada edad, con una mediana de 72

años (40% con \geq 75 años y 34% entre 65 y 74 años), una mayoría de varones (83%) y de raza blanca (97%); todos tenían buen estado funcional, con puntuación ECOG de 0 (45%) o 1 puntos (55%). Un tercio de los pacientes había recibido previamente al menos 1 tratamiento antitumoral sistémico, dos tercios habían recibido radioterapia y el 90% había sido sometido a cirugía; el 77% tenía metástasis a distancia.

Las evaluaciones de la respuesta del tumor se realizaron cada 8 o 9 semanas y se consideró como variable principal de eficacia la tasa de respuesta objetiva (TRO) según revisión central independiente (en base a criterios radiológicos RECIST 1.1 y/o criterios de fotografía médica digital de la OMS); si los pacientes con enfermedad localmente avanzada mostraban respuesta adecuada al tratamiento, se permitía una cirugía curativa. Entre las variables secundarias se consideraron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), así como el impacto en la calidad de vida según el cuestionario validado EORTC QLQ-C30.

Los principales resultados de eficacia obtenidos con el fármaco en la población por intención de tratar se muestran en la **Tabla 1** (Midgen *et al.*, 2020; Rischin *et al.*, 2020). Con una mediana combinada de seguimiento

de 9,4 meses, se observó que el tiempo hasta la respuesta fue similar en todas las cohortes: en torno a 2 meses.

Durante el tratamiento, se permitió la interrupción y reducción de la dosis de cemiplimab, pudiendo reanudarse su administración tras progresión de la enfermedad si el paciente aún cumplía los criterios de elegibilidad (por ejemplo, esperanza de vida $>$ 3 meses, lesión medible de $>$ 10 mm y funcionalidad renal y hepática adecuadas).

Cabe destacar que se verificó una actividad clínica para el fármaco con independencia del grado de expresión de PD-L1 por las células tumorales. Un análisis post-hoc en 75 pacientes con muestras de tejido disponibles sugirió que la TRO no difería sustancialmente entre pacientes con tumores metastásicos con nivel de expresión de PD-L1 $<$ 1% en comparación con pacientes con PD-L1 \geq 1%. Los estudios retrospectivos de expresión de PD-L1 y carga mutacional tumoral no permiten encontrar subgrupos de pacientes que se benefician en mayor medida, por lo que el tratamiento no se debe guiar por este factor, sino basarse en parámetros clínicos y patológicos. La eficacia del fármaco también fue independiente de los antecedentes de radioterapia y de quimioterapia.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de cemiplimab en el estudio 1540 en pacientes con carcinoma de células escamosas avanzado o metastásico.

Cohorte	Cohorte 1 (n= 59)	Cohorte 2 (n= 78)	Cohorte 3 (n= 56)
Perfil de pacientes	CCE metastásico	CCE localmente avanzado no operable	CCE metastásico
Pauta de cemiplimab	3 mg/kg cada 2 semanas hasta 96 semanas	3 mg/kg cada 2 semanas hasta 96 semanas	350 mg cada 3 semanas hasta 54 semanas
Duración del seguimiento (mediana, meses)	16,5 meses	9,3 meses	8,1 meses
VARIABLE PRIMARIA			
Tasa de respuesta objetiva confirmada – % (IC_{95%})	49,2% (35,9-62,5)	43,6% (32,4-55,3)	41,1% (28,1-55,0)
Respuesta completa	16,9%	12,8%	5,4%
Respuesta parcial	32,2%	30,8%	35,7%
Enfermedad estable	15,3%	35,9%	14,3%
Enfermedad progresiva	16,9%	11,5%	25,0%
VARIABLES SECUNDARIAS			
Duración de la respuesta – Mediana (meses)	NA	NA	NA
Pacientes con TRO de ≥ 6 meses (%)	93,1%	67,6%	63,6%
Supervivencia libre de progresión – Mediana (meses)	18,4 (7,3-NA)	NA (9,2-NA)	10,4 (3,6-NA)
SLE a los 6 meses (%)	60%	71,5%	59,3%
SLE a los 12 meses (%)	53,1%	58,1%	44,6%
Supervivencia global – Proporción de pacientes vivos a los 12 meses (IC_{95%})	81,3% (68,7-89,2)	93,2% (84,4-97,1)	76,1% (56,9-87,6)

NA: no alcanzado.

CARCINOMA BASOCELULAR

Por otra parte, la demostración de eficacia de cemiplimab frente a CBC se basó en otro ensayo clínico de fase 2 (**estudio 1620**), con diseño abierto, no aleatorizado, multinacional y multicéntrico, que incluyó un total de 119 pacientes adultos con diagnóstico de CBC localmente avanzado (n= 84) o metastásico (n= 35) que habían progresado tras un tratamiento con inhibidores de la vía Hedgehog, no tenían mejor respuesta que enfermedad estable tras 9 meses de terapia o eran intolerantes a estos fármacos. La administración del nuevo fármaco (350 mg/3 semanas) se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un periodo máximo de 93 semanas.

Los criterios de exclusión y las variables de eficacia fueron muy similares a los previamente comentados para el estudio pivotal en cáncer de células escamosas. Si bien todos los pacientes habían recibido algún tratamiento previo con un inhibidor de la vía Hedgehog, solo un 11% había sido tratados con vismodegib y sonidegib en líneas de tratamiento diferentes. Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes, aunque parecidas, mostraron algunas diferencias entre las dos cohortes de tratamiento (pacientes con tumor localmente avanzado vs. metastásico). Los resultados de eficacia, mostrados en la **Tabla 2** junto a las características de los pacientes, proceden de las evaluaciones clínicas realizadas cada 9-12 semanas y reflejan una interesante eficacia de cemiplimab en casos de carcinoma basoceleular avanzado. De nuevo, el beneficio clínico no fue dependiente del nivel de expresión de PD-L1.

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

La indicación de cemiplimab en primera línea de CPNM se justifica por los resultados de un ensayo pivotal de fase 3 (**estudio EMPOWER-Lung 1**), con diseño abierto, randomizado, multicéntrico y multinacional (138 centros en 24 países) y controlado por comparador activo, que aleatorizó (1:1) a un total de 710 pacientes adultos con confirmación diagnóstica de tumor metastásico o localmente avanzado difíciles de tratar –por no ser candidatos a quimiorradiación definitiva– y que no habían recibido tratamiento sistémico para su patología avanzada (sí quimioterapia con anterioridad, tras la que habían progresado). Con una estratificación según histología escamosa o no escamosa del CPNM, fueron asignados al azar a recibir el nuevo fármaco durante un máximo de 108 semanas

o un régimen doble de quimioterapia estándar basado en complejos de platino a elección del investigador.⁹

Para su inclusión, los pacientes debían de tener una esperanza de vida prevista de al menos 3 meses, adecuada funcionalidad orgánica y podían presentar metástasis cerebrales (se permitió su tratamiento específico durante el estudio); y se debía probar que más de la mitad de las células tumorales expresaban PD-L1 ($\geq 50\%$) en un test validado. En cambio, se excluyeron pacientes no fumadores, con alteraciones genómicas en EGFR, ALK o ROS1, mal estado funcional (ECOG ≥ 2), inmunodeprimidos, con infecciones no controladas o con antecedentes de enfermedad autoinmune que requería tratamiento. Habida cuenta de lo anterior, las características demográficas basales más destacadas fueron: me-

diana de edad de 63 años (45% tenían ≥ 65 años), 85% eran hombres, 86% de raza blanca, todos con puntuación funcional ECOG de 0 (27%) o 1 puntos (73%); con respecto al tumor, un 12% tenía antecedentes de metástasis cerebral, un 16% presentaba enfermedad localmente avanzada y un 84% metastásica, un 44% tenía histología escamosa y un 56% no escamosa.

La evaluación clínica se realizó cada 9 semanas, considerando como variables principales de eficacia la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) según revisión por un comité central independiente. Con una mediana de seguimiento de 13,1 meses en ambos brazos, la monoterapia con cemiplimab, que se mantuvo hasta progresión de la enfermedad –según criterios RECIST 1.1– o toxicidad inaceptable, probó una superioridad

estadísticamente significativa en supervivencia sobre la quimioterapia estándar (**Tabla 3**). Es preciso destacar que a aquellos pacientes cuya enfermedad empeoró durante el estudio se les permitió cambiar su tratamiento: los asignados al brazo de quimioterapia pudieron pasar a cemiplimab, mientras que los asignados inicialmente a cemiplimab pudieron continuar dicho tratamiento y añadir 4 ciclos de quimioterapia.

En 2020 el ensayo se detuvo anticipadamente debido a una mejora significativa en la SG. El beneficio con el fármaco parece mantenerse en todos los subgrupos analizados, con independencia del subtipo histológico tumoral. Un análisis exploratorio sugirió que una mayor expresión de PD-L1 (siempre de al menos el 50%) se correlaciona con mejores resultados clínicos.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia de cemiplimab (350 mg/3 semanas) en el estudio 1620 en pacientes con carcinoma basocelular avanzado o metastásico (Stratigos *et al.*, 2021).

Cohorte	Cohorte 1 (n= 84)	Cohorte 2 (n= 35)
Perfil de pacientes	CBC localmente avanzado	CBC metastásico
Duración del seguimiento (mediana, meses)	15,9 meses	8,5 meses
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES		
Edad (mediana, intervalo)	70,0 años (42-89)	65,0 años (38-90)
≥ 3 intervenciones quirúrgicas previas	37%	49%
≥ 1 tratamiento de quimioterapia previo	50%	63%
Interrupción de inhibidores de vía Hedgehog		
- por progresión	71%	77%
- por intolerancia	38%	31%
- por falta de respuesta	2%	9%
VARIABLES PRIMARIAS		
Tasa de respuesta objetiva confirmada – % (IC_{95%})	32,1% (22,4-43,2)	28,6% (14,6-46,3)
Respuesta completa	7,1%	2,9%
Respuesta parcial	25,0%	25,7%
Enfermedad progresiva	10,7%	25,7%
VARIABLES SECUNDARIAS		
Duración de la respuesta (DR) – Mediana en meses (IC_{95%})	NA (15,5-NA)	NA (4,3-NA)
Intervalo observado en meses	1,9-25,8	4,3-25,1
Pacientes con TRO (n)	27	10
Pacientes con DR de ≥ 6 meses (%)	91,7%	90,0%
Tiempo hasta la respuesta – Mediana en meses	4,3 meses	4,1 meses
Intervalo observado en meses	(2,1-21,4)	(2,1-8,2)

NA: no alcanzado.

9 El investigador podía elegir entre las siguientes pautas durante 4-6 ciclos: paclitaxel+ cisplatino o carboplatino, gemcitabina+cisplatino o carboplatino, o bien pemetrexed+cisplatino o carboplatino seguido de mantenimiento opcional con pemetrexed.

Tabla 3. Principales resultados de eficacia de cemiplimab (350 mg/3 semanas) en el estudio EMPower-Lung 1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico (Sezer *et al.*, 2021).

Brazo de tratamiento	Cemiplimab (n= 356)	Quimioterapia (n= 354)
VARIABLES PRIMARIAS		
Supervivencia global (SG) Mediana en meses (IC _{95%})	22,1 (17,7-NA)	14,3 (11,7-19,2)
Cociente de riesgos (HR; IC _{95%}) Valor de p	0,68 (0,53-0,87) 0,0022	
Número de muertes Tasa de SG a los 12 meses Tasa de SG a los 24 meses	108 (30,3%) 70% 48,6%	141 (39,8%) 56% 29,7%
Supervivencia libre de progresión (SLP) Mediana en meses (IC _{95%})	6,2 (4,5-8,3)	5,6 (4,5-6,1)
Cociente de riesgos (HR; IC _{95%})	0,59 (0,49-0,72)	
Número de eventos Tasa de SLP a los 12 meses	201 (56,5%) 38%	262 (74,0%) 7%
VARIABLES SECUNDARIAS		
Tasa de respuesta objetiva (TRO) – Media (IC_{95%}) Respuesta completa Respuesta parcial	36,5% (31,5-41,8) 3,1% 33,4%	20,6% (16,5-25,2) 0,8% 19,8%
Duración de la respuesta – Mediana en meses Intervalo observado en meses Pacientes con TRO (n) Pacientes con DR de ≥ 6 meses (%)	21,0 1,9-23,3 130 69%	6,0 1,3-16,5 73 41%

NA: no alcanzado.

Por último, la **seguridad** de cemiplimab ha sido bien caracterizada en base a los datos clínicos derivados de 816 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron el nuevo fármaco a la dosis aprobada en 4 estudios, con una mediana global de exposición al tratamiento de 31 semanas. Como podría ser esperable para un agente inmunoterápico anti-PD-1, su perfil toxicológico es importante: casi todos los pacientes tratados (90-100%) notifican algún evento adverso, una amplia mayoría (> 70%) relacionados con el propio tratamiento. Además, esos eventos adversos fueron graves (grado ≥ 3) en casi uno de cada tres pacientes (30-37%), lo que conduce a una tasa no desdeñable de interrupciones permanentes del tratamiento (hasta el 8%).

Las reacciones adversas más incidentes con el nuevo fármaco han sido dolor musculoesquelético

(30%), fatiga (28%), alteraciones cutáneas –erupción (23%) y prurito (13%)–, anemia (13%), infecciones del tracto respiratorio superior (11%) y neumonía, y trastornos gastrointestinales, como náuseas (12%), diarrea (17%) y estreñimiento (11%); estas son también las que con mayor frecuencia se notifican como graves, sobre todo la anemia (3,4%) y la neumonía (4,8%). Cuando se comparó su uso con quimioterapia en pacientes con CPNM, la incidencia de estos eventos adversos –y de los casos graves– fue menor con cemiplimab.

Adicionalmente, es preciso subrayar la posibilidad de que con el tratamiento con cemiplimab se produzcan reacciones adversas inmunomediadas (22%), incluidas algunas graves (6,5%); si bien son manejables con modificaciones de la pauta posológica o el uso de corticoides y otros fármacos específicos, en

ocasiones son causa de abandono del tratamiento (4%). Entre ellas destacan por su frecuencia las reacciones tiroideas –hipotiroidismo (7,5%) e hipertiroidismo (3%)–, neumonitis (3%), hepatitis (2%), colitis (2,2%) y reacciones adversas cutáneas inmunomediadas (1,6%). La inmunogenicidad del fármaco es baja (2% de pacientes con anticuerpos anti-fármaco) y no parece que afecte a su farmacodinamia clínica.

Aspectos innovadores

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige específicamente y se une al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) presente en la superficie de los linfocitos T y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, expresados en células presentadoras de antígenos, en células tumorales y/u otras células del microentorno tumoral. Dado que esa interacción regula a la baja la proliferación, secreción de citocinas y citotoxicidad de los linfocitos T, se comprende que su bloqueo con el uso de cemiplimab potencia las respuestas antitumorales de células T.

Aunque con limitaciones en la evidencia (por ejemplo, el uso de variables distintas a la supervivencia), su autorización se ha sustentado en los datos de tres estudios clínicos pivotaes, dos de fase 2 no controlados y uno comparativo de fase 3. Así, el medicamento ha recibido la *autorización condicional* para su uso por vía intravenosa en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con uno de los siguientes tipos de tumores sólidos: carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) metastásico o localmente avanzado no candidato para cirugía o radiación curativas, carcinoma basocelular (CBC) localmente avanzado o metastásico que ha progresado tras el uso de un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog o en pacientes intolerantes a estos fármacos, y en primera línea de un carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado (no candidato a quimiorradiación definitiva) o metastásico que exprese PD-L1 $\geq 50\%$ y sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS1.

En un estudio de fase 2 abierto, no aleatorizado y de un solo brazo, la dosis aprobada de cemiplimab indujo, tras una mediana de seguimiento de 8 meses, una tasa de respuesta objetiva del 41% en pacientes con CCE metastásico (n= 56), tratados o no previamente, con una duración de la respuesta superior a 6 meses en casi dos

tercios de los pacientes (64%). Esto se correlacionó con una mediana de supervivencia libre de progresión de 10,4 meses y una tasa de supervivencia global a los 12 meses del 76%. A la espera de resultados finales, no se puede afirmar aún que la respuesta antitumoral se mantenga a largo plazo y se asocie a un aumento de supervivencia en pacientes con CCE avanzado; por el diseño de un único brazo del estudio, tampoco se pueden sacar conclusiones sobre su efecto en calidad de vida.

Su aprobación en CBC avanzado o metastásico se basó en los datos derivados de un estudio de fase 2 de diseño similar al anterior, con pacientes en recaída o refractariedad tras el tratamiento con inhibidores de la vía Hedgehog o intolerantes a dichos fármacos (N= 119). El tratamiento con el nuevo fármaco se asoció con una TRO del 29-32% tras seguimientos de entre 9 y 16 meses, si bien la mayoría eran respuestas parciales (25-26%). Tampoco se dispone de datos a largo plazo, y pese a que las respuestas parecen ser duraderas (> 90% superiores a 6 meses), no se pueden aun extraer conclusiones sobre supervivencia.

Es su indicación en CPNM avanzado o metastásico sin mutaciones oncogénicas (EGFR, ALK o ROS1) la que parece haber sido mejor contrastada en un amplio ensayo de fase 3 (N= 710), aleatorizado y con comparador activo, en que los pacientes naïve y con sobreexpresión PD-L1 ($\geq 50\%$) no candidatos a quimiorradiación que fueron tratados con cemiplimab tenían mejores datos de supervivencia que aquellos que recibieron regímenes dobles de quimioterapia basada en platino. El fármaco prolongó la mediana de SG en casi 8 meses (22,1 vs. 14,3 meses), reduciendo significativamente –en un 32%– el riesgo de muerte por cualquier causa (HR= 0,68; IC95% 0,53-0,87; p= 0,0022); también prolongó la SLP (mediana de 6,2 vs. 5,6 meses con quimioterapia; HR= 0,59), mejorando la tasa de pacientes

que estaban sin progresión tras 1 año (38% vs. 7%). No obstante, la TRO se mantenía en niveles moderados (37% vs. 21%), con una duración de la respuesta inferior a 2 años (mediana de 21 meses vs. 6 meses).

En general, la eficacia clínica de cemiplimab es consistente en los distintos subgrupos de pacientes –independiente de factores como la edad, el estado de expresión de PD-L1 y los tratamientos previos– y de aparición rápida, con un tiempo hasta la respuesta que oscila entre 2 y 4 meses según el tipo de tumor.

Por otra parte, la seguridad del nuevo fármaco está en línea con lo conocido para otros anti-PD-1: presenta un perfil toxicológico importante, definido por una alta incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento (> 70%), en parte graves (30-37%) y que conllevan la interrupción del tratamiento (8%); pero es mejor tolerado que regímenes estándar de quimioterapia antitumoral. Por su frecuencia y severidad destacan reacciones adversas como dolor musculoesquelético, fatiga, trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea), alteraciones cutáneas, anemia e infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía. Pese a una baja inmunogenicidad, sobresale la posibilidad de reacciones adversas inmunomediadas, como hipo e hipertiroidismo, neumonitis, reacciones cutáneas y hepatitis. En todo caso, no se dispone por ahora de datos clínicos a largo plazo, lo que limita las conclusiones sobre su tolerabilidad.

Con respecto a su posicionamiento, cemiplimab es el primer aprobado en adultos con CCE avanzado/metastásico no candidatos a cirugía o radioterapia con intención curativa con independencia de su localización, y puede ser una opción interesante en primera línea en este tipo de tumores que puede beneficiar a una mayor proporción de pacientes que cetuximab, pembrolizumab o nivolumab

(solo tienen indicación en CCE localizado en cabeza y cuello). En el contexto de CBC avanzado/metastásico (menos frecuente), se trata del primer agente inmunoterápico autorizado, siendo esta quizá la indicación en la que puede aportar un mayor grado de innovación: será de utilidad en la amplia proporción de pacientes que no responden o no toleran vismodegib y/o sonidegib (52-75% con tumores avanzados y 67-68% en el marco metastásico), para los que no se disponía de ninguna terapia estándar.

Finalmente, su eficacia en CPNM avanzado/metastásico ha sido la mejor caracterizada, pudiendo beneficiar a aproximadamente dos tercios de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón no portadores de alteraciones genéticas que permiten un abordaje farmacoterapéutico dirigido. En la indicación de tumor metastásico también están autorizados otros tres

inhibidores de puntos de control inmunitario, pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab, habiendo confirmado el primero de ellos una prolongación de SG a largo plazo (> 25 meses). Dado que no se dispone de comparaciones directas entre ellos, y que los datos de seguimiento con el nuevo fármaco son más limitados, no parece que cemiplimab suponga ninguna ventaja adicional respecto al arsenal ya existente, y se posicionará como una alternativa más en primera línea de tratamiento, preferente sobre la quimioterapia (AEMPS, 2022a; AEMPS, 2022b).

En definitiva, sin incorporar ninguna innovación en términos de mecanismo de acción (que comparte con pembrolizumab y nivolumab), cemiplimab se incorpora como una nueva opción de inmunoterapia para tres tipos de tumores sólidos avanzados/metastásicos, en pacientes con escasas opciones de tratamiento y para los que sigue

existiendo una necesidad de optimizar la farmacoterapia. Sea como fuere, no va a suponer una cura, sino que constituye un tratamiento sintomático paliativo dirigido a mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia (que además no ha sido asegurada en los tumores cutáneos). Puesto que se recomienda su uso mantenido hasta toxicidad inaceptable o progresión de la patología, persisten incertidumbres en las limitaciones de la evidencia y se requieren más datos a largo plazo para extraer conclusiones sólidas.

Valoración

Cemiplimab

▼ Libtayo® (Regeneron Ireland)

Grupo Terapéutico (ATC): L01FF06. ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS. INHIBIDORES DE LA PD-1/PD-L1 (PROTEÍNA 1 DE MUERTE CELULAR PROGRAMADA/LIGANDO 1 DE MUERTE PROGRAMADA).

Indicaciones autorizadas: Indicaciones autorizadas: tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado (CCCEm o CCCEla) no candidatos para cirugía curativa o radiación curativa; tratamiento en monoterapia 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; y en monoterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado (no candidato a quimiorradiación definitiva) o metastásico, que expresan PD-L1 (en ≥ 50 % de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Nivolumab	Opdivo	Bristol-Myers Squibb	2015
Pembrolizumab	Keytruda	MSD	2016

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Libtayo® (cemiplimab). 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) en carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado. IPT 59/2021. V1. 2022a. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_59-2021-Libtayo.pdf?x10638.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico. PT/V1/34/2022. 2022b. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_34-2022-Libtayo.pdf?x45057.

European Medicines Agency (EMA). Libtayo®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/CHMP/368468/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Libtayo®. European Public Assessment Report (EPAR) - Variation. 2021a. EMA/319413/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Libtayo®. European Public Assessment Report (EPAR) - Variation 2. 2021b. EMA/319415/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Fernández Moriano C. Cáncer de piel. Panorama Actual Med. 2019; 43(424): 604-28.

Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L *et al*. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 294-305. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30728-4.

Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM *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(1): e000775. DOI: 10.1136/jitc-2020-000775.

Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M *et al*. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10274): 592-604. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.

Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M *et al*. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): 848-57. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1.

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.



Descubre el nuevo **BOTPLUS**

Cuando te renuevas, ves el mundo con nuevos ojos.
Estamos ilusionados de compartir nuestra nueva imagen contigo.
Más visual, más moderna y más manejable, con toda la información a tu alcance.

Rediseñado pensando en ti y tu farmacia.