

FORO DE RESIDENTES

FR-Cemiplimab, primer fármaco aprobado para el tratamiento del carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o irresecable



RF-Cemiplimab: First Drug Approved for the Treatment of Metastatic or Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

D. Morgado-Carrasco, X. Bosch-Amate, X. Fustà-Novell y P. Giavedoni*

Servicio de Dermatología, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Cemiplimab;
Inmunoterapia;
Cáncer cutáneo;
Carcinoma escamoso;
Carcinoma escamoso cutáneo

KEYWORDS

Cemiplimab;
Immunotherapy;
Skin cancer;
Squamous cell carcinoma;
Cutaneous squamous cell carcinoma

El tratamiento del carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) en estadios avanzados es complejo y no existían fármacos aprobados para este fin. El CCCE presenta una alta carga de mutaciones y está asociado a inmunosupresión¹, lo que sugiere que es una potencial diana para la inmunoterapia.

Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de cemiplimab, anticuerpo anti-PD1, para el tratamiento del CCCE metastásico o localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia curativa². Dicha aprobación se basa en los resultados de los estudios: R2810-ONC-1423 (EC1), ensayo clínico fase-1, abierto, multicéntrico, de búsqueda de dosis en cohortes de pacientes con diferentes tumores sólidos avanzados³; y R2810-ONC-1540 (EC2), ensayo clínico fase-2, abierto, multicéntrico, no aleatorizado, con 3 brazos: 2 brazos con CCCE metastásico y cemiplimab c/2 o 3 semanas y un brazo con CCCE localmente avanzado y cemiplimab c/2 semanas⁴.

EC1 incluyó 26 pacientes y EC2 82. De estos 108 pacientes, 33 tenían CCCE localmente avanzado y 75 CCCE metastásico (69% a distancia y 31% ganglionares). La edad media fue 71 años, el 85% eran hombres, el 97% de raza blanca, el 50% había recibido ≥ 1 terapia sistémica oncológica, el 96% fue sometido a cirugía previamente y el 79% a radioterapia. No se incluyeron individuos inmunocomprometidos. Todos recibieron cemiplimab 3 mg/kg iv c/2-3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 48 (EC1) o 96 semanas (EC2). La respuesta tumoral se evaluó c/8 semanas. Los objetivos principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de respuesta. Estos fueron evaluados por un comité de revisión independiente de acuerdo con los *criterios de evaluación de respuesta en tumores*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: giavedonip@gmail.com (P. Giavedoni).

Tabla 1 Nuevos agentes inmunoterapéuticos utilizados en cáncer cutáneo avanzado

Agente	Diana terapéutica	Mecanismo de acción	Dosis y vía de administración	Efectos adversos ^a	Aprobaciones por la FDA
Cemiplimab (Libtayo, Regeneron Pharmaceuticals)	PD1	<p>Anticuerpo monoclonal IgG4 recombinante humano que actúa bloqueando la interacción entre PD-1 y su ligando. Las células neoplásicas expresan el ligando de PD-1 y PD-2, que al interactuar con el receptor PD1 de los linfocitos T inhiben la respuesta inmune</p> <p>Este fármaco impide la inhibición de los linfocitos T por las células tumorales. Se consigue una activación del sistema inmune y disminución de la autotolerancia</p>	350 mg cada 3 semanas en infusión intravenosa (durante 30 min)	<p><i>Los más frecuentes:</i> astenia, rash y diarrea</p> <p><i>Dermatológicos:</i> prurito, rash maculopapular, xerosis, infecciones cutáneas <i>Gastrointestinales:</i> diarrea, vómitos, colitis autoinmune <i>Hepáticos:</i> aumento de transaminasas, hepatitis autoinmune <i>Neurológicos y músculo-esqueléticos:</i> fatiga, mialgias, neuropatía periférica, vértigo, meningitis aséptica <i>Endocrino-metabólicos:</i> hiponatremia, hipocaliemia, hipopituitarismo autoinmune, hipotiroidismo autoinmune, hipertiroidismo autoinmune, hipo- e hiperglicemia <i>Renales:</i> aumento de la creatinina sérica, nefritis autoinmune <i>Cardiovasculares:</i> tromboembolismo pulmonar, edema periférico, arritmias ventriculares <i>Respiratorios:</i> tos, disnea, infecciones respiratorias altas, neumonitis autoinmune, neumotórax <i>Hematológicos:</i> anemia, linfocitopenia</p>	CCCE metastásico o localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia curativas (septiembre, 2018)

^a Más del 50% de los pacientes presentaron efectos adversos, y en más del 30% fueron graves.
Fuente: Migden et al.⁵.

sólidos (RECIST 1.1) mediante datos radiológicos y fotografía médica digital. En el análisis por intención de tratar la TRO fue del 47% (IC 95%: 38-57) (4% de respuestas completas y 44% parciales). La TRO fue similar en CCCE metastásico y en CCCE localmente avanzado (47% y 49%, respectivamente). La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el momento del análisis de los datos (rango, 1,0-15,2 meses), siendo en el 61% \geq 6 meses. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de aproximadamente 2 meses².

Migden et al.⁵ han publicado recientemente parte de estos resultados. Incluyeron todos los pacientes del EC1 (n = 26), pero solo aquellos con CCCE metastásico y cemiplimab c/2 semanas del EC2 (n = 59), describiendo una TRO en el análisis por intención de tratar del 50% y del 47%, respectivamente. En cuanto al perfil de seguridad, más del 50% presentó efectos adversos (EA). Los más frecuentes fueron la fatiga, rash y diarrea. El 7% de los pacientes debió suspender el tratamiento por EA. Los EA grado 3-4 más comunes fueron la celulitis, sepsis, hipertensión arterial y neumonía. Además, destacan los EA inmunológicos (tabla 1). Se constataron 11 muertes durante los ensayos clínicos y 3 fueron atribuidas al tratamiento con cemiplimab⁵.

La inmunoterapia está revolucionando el tratamiento del cáncer cutáneo avanzado. Cemiplimab es el primer fármaco aprobado para el CCCE avanzado. Numerosos interrogantes

quedan por responder, como su papel en adyuvancia y neoadyuvancia, su eficacia en pacientes inmunocomprometidos, seguridad a largo plazo, incluida la mortalidad atribuida al fármaco y cómo afrontar el elevado coste de estas terapias. Es fundamental para los dermatólogos familiarizarse con estos nuevos agentes y sus EA.

Bibliografía

1. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas Dermo-Sifiliog.* 2013;104:367-79.
2. Approved Drugs - FDA approves cemiplimab-rwlc for metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma [Internet] [consultado 11 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm622251.htm>
3. Study of REGN2810 (Anti-PD-1) in Patients With Advanced Malignancies - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet] [consultado 12 Oct 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02383212>
4. Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet] [consultado 12 Oct 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760498>
5. 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.* 2018;379:341-51.