

Carcinoma Escamoso Cutáneo avanzado ¿Dónde estamos?

Dra. Carla Ferrándiz-Pulido



IV EDICIÓN

INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA

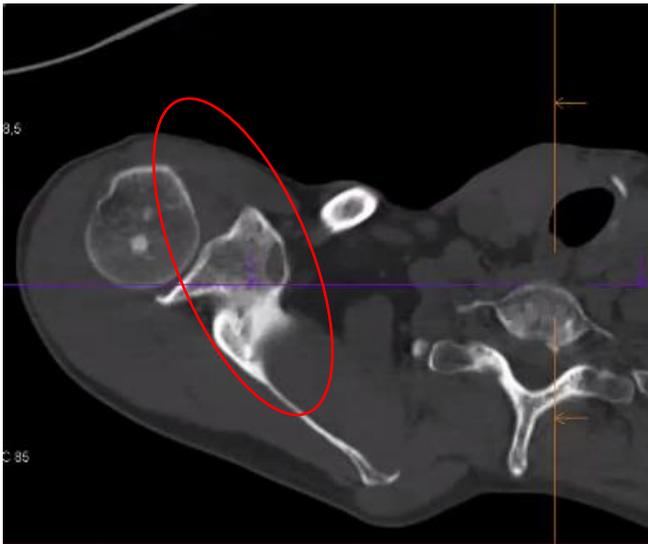


**CEC Localmente
Avanzado (CEC-Ia)**



*CEC no metastásico y no
tributario a cirugía o RDT*

**CEC
avanzado**



**CEC Metastásico
(CECm)**

Criterios para la identificación de CEC tributario de tratamiento sistémico

Absolute criteria	Relative criteria
<ul style="list-style-type: none">• Deep invasion• Multiple/agminated lesions without defined margins• Inadequate excision margins• Multiple recurrences• Patient willingness	<ul style="list-style-type: none">• Large size• Critical or functionally significant areas• Surgical complexity (large size, site of lesion)• Patient's health status/comorbidities^a• Patient age^a

^aOn occasion, patients may not be eligible for surgery because of comorbidities or very advanced age. These patients may be candidates for immunotherapy with cemiplimab.

CEC localmente avanzado



**¿Está la cirugía justificada?
Hay pacientes dispuestos a asumir riesgos si con ello evitan
estas cirugías tan mutilantes**

CEC localmente avanzado



**¿Está la cirugía justificada?
Hay pacientes dispuestos a asumir riesgos si con ello evitan
estas cirugías tan mutilantes**

CEC localmente avanzado



A pesar de múltiples cirugías, no controlamos la enfermedad

CEC localmente avanzado



CEC avanzado

Ausencia de ttos
sistémicos
aprobados por
FDA/EMA hasta
2019

QTP clásica
(taxanos/platinos)
antiEGFR
(cetuximab)

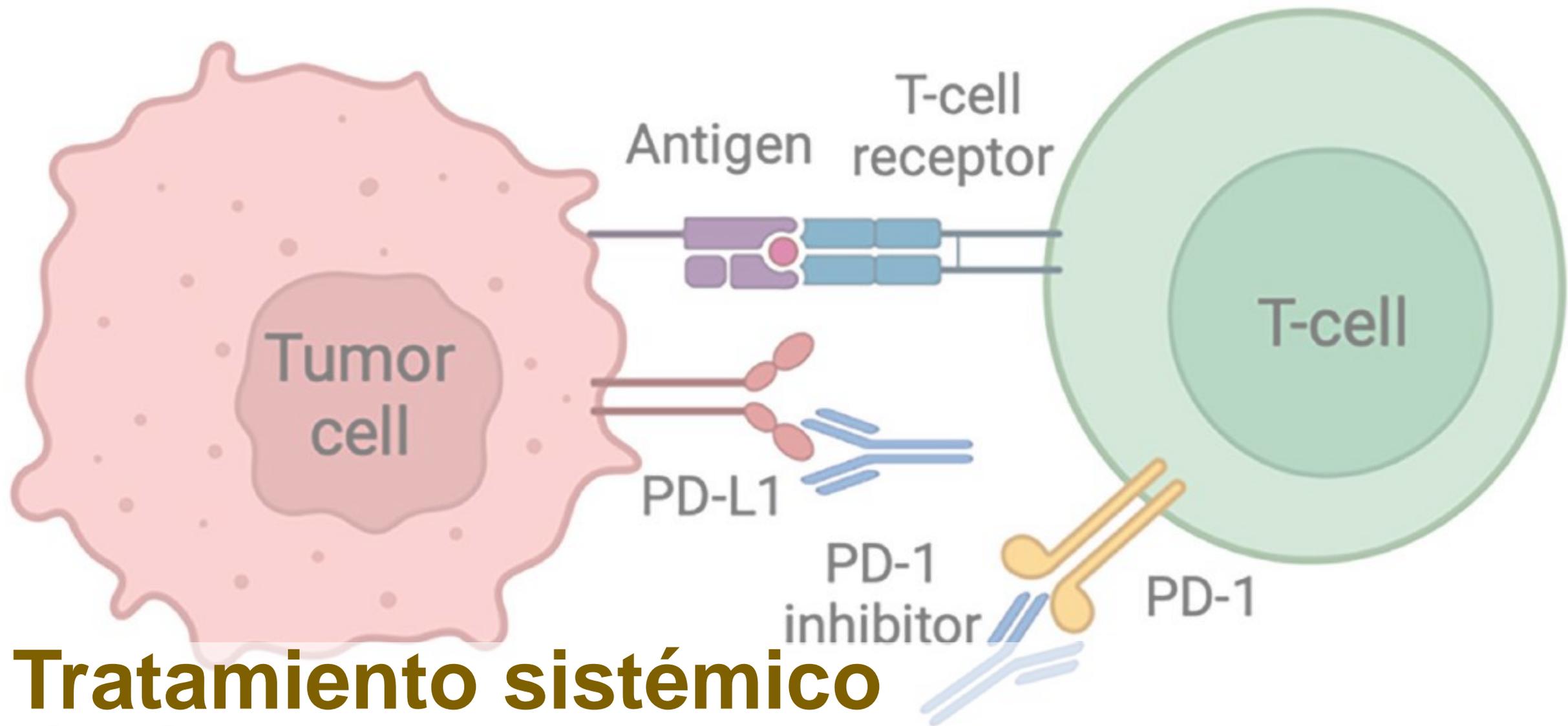
Pobre respuesta
Duración corta

Pronóstico infausto
Mortalidad del 70%
Gran impacto en la
calidad de vida

CEC avanzado



Pronóstico infausto con gran impacto en la calidad de vida



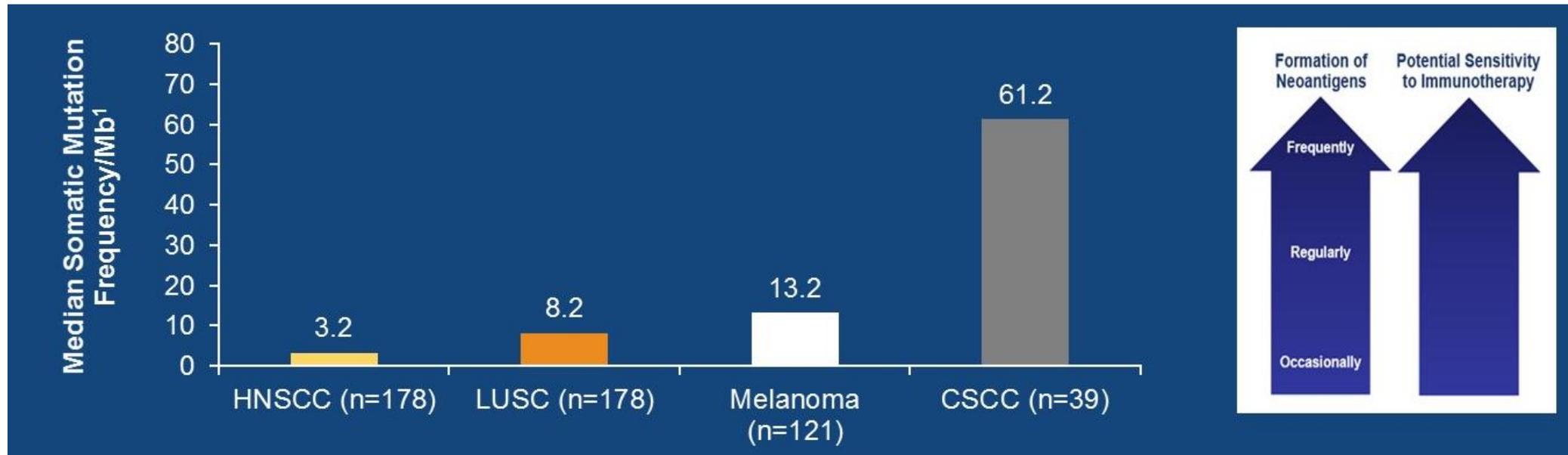
Tratamiento sistémico
CEC avanzado
Inmunoterapia



El **CEC** es un tumor
altamente
inmunógeno

Alta carga mutacional

Gran productor de neoantígenos



Inmunoterapia (IT) en CEC

Cemiplimab (anti-PD1)
EMPOWER



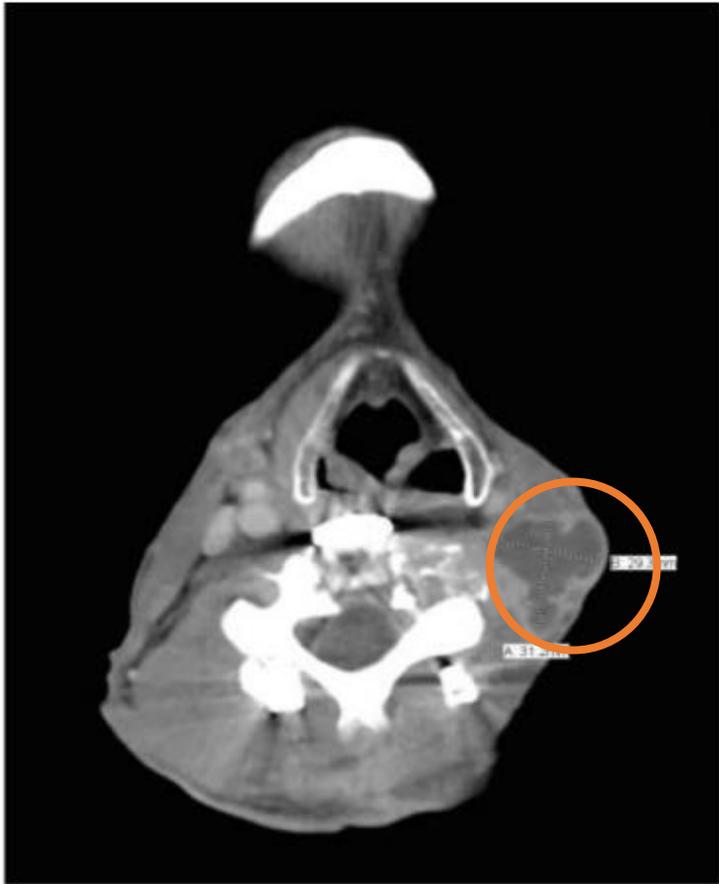
Pembrolizumab (anti-PD1)
KEYNOTE-629
CARSKIN



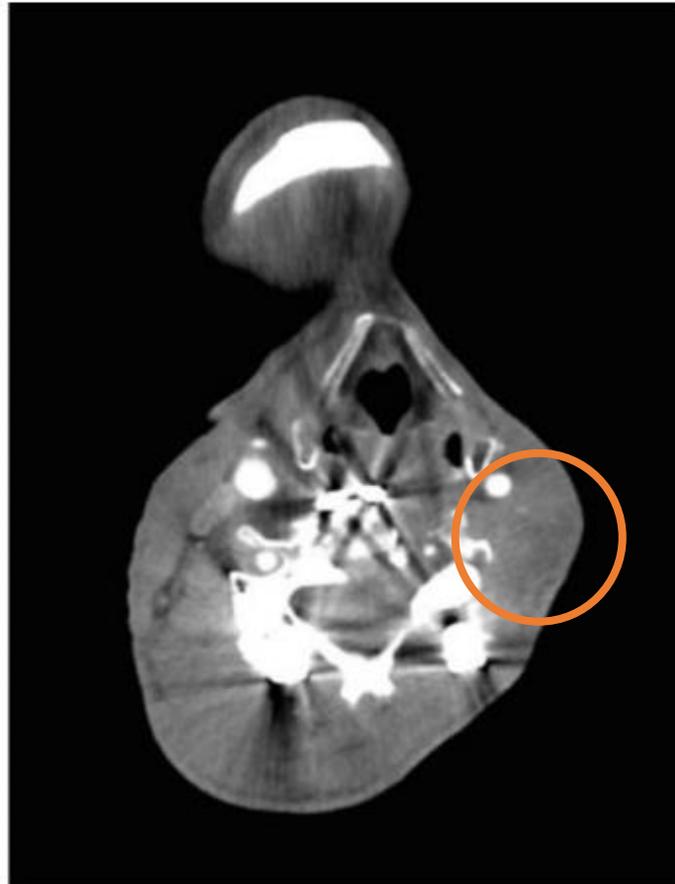
Nivolumab (anti-PD1)
NCT04204837
NCT03834233



Cosibelimab (anti-PD-L1)
CK-301



Baseline



Week 16

Cemiplimab
1 mg/kg Q2W
x 48 weeks

Neck mass in CSCC patient at baseline (3.1 cm) and at week 16 (1.6 cm).

Varón 62 años con CECIa



Baseline

Varón 62 años con CECIa



Baseline



Week 6

**Respuesta a las 6
semanas de iniciar
tto con
CEMIPLIMAB**

Eficacia Cemiplimab

EMPOWER (Fase II)	Cohorte 1 CECla (n=59) 3 mg/kg Q2W 96 weeks	Cohorte 2 CECm (n=78) 3 mg/kg Q2W 96 weeks	Cohorte 3 CECla o m (n=56) 350 mg Q3W 54 weeks
Mediana de seguimiento	17 meses	9 meses	8 meses
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	49%	44%	39%
Respuesta completa (CR)	17%	13%	4%
Respuesta parcial (PR)	32%	31%	36%
Mediana de tiempo hasta respuesta	2 meses	2 meses	2 meses
Tasa de enfermedad estable o respuesta >6 meses	93%	67%	67%
Supervivencia global a 12 meses	81%	93%	76%
Supervivencia libre de progresión a 12 meses	53%	58%	45%

EC Fase II (1540), no controlado, abierto, multicéntrico, multicohorte, sin enmascaramiento

Eficacia

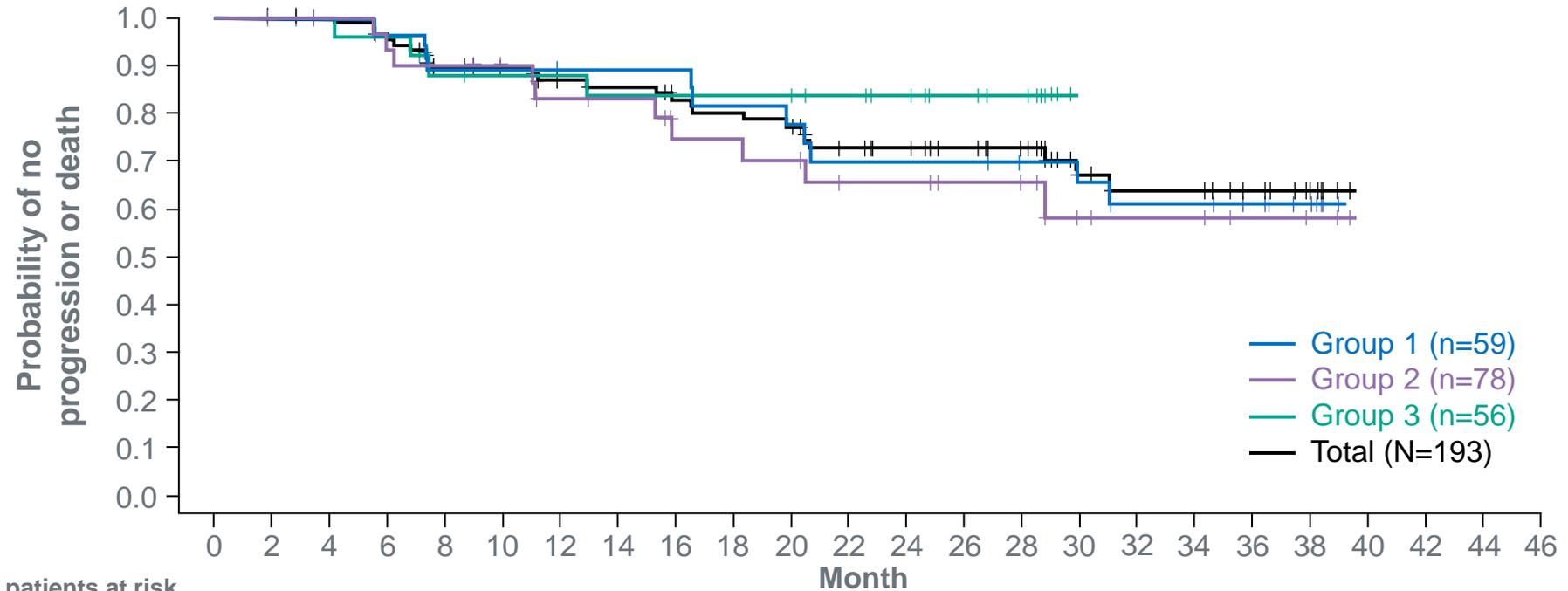
Cemiplimab 42 meses

EMPOWER (Fase II)	Cohorte 1 CEC Ia (n=59) 3 mg/kg Q2W 96 weeks	Cohorte 2 CEC m (n=78) 3 mg/kg Q2W 96 weeks	Cohorte 3 CEC Ia o m (n=56) 350 mg Q3W 54 weeks
Mediana de seguimiento	19 meses	16 meses	17 meses
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	51%	45%	47%
Respuesta completa (CR)	20%	13%	20%
Respuesta parcial (PR)	31%	32%	27%
Mediana de tiempo hasta respuesta	2 meses	2 meses	2 meses
Tasa de enfermedad estable o respuesta >6 meses	93%	67%	67%
Supervivencia global a 12 meses	81%	93%	76%
Supervivencia libre de progresión a 12 meses	53%	58%	45%

EC Fase II (1540), no controlado, abierto, multicéntrico, multicohorte, sin enmascaramiento

Eficacia

Cemiplimab 42 meses

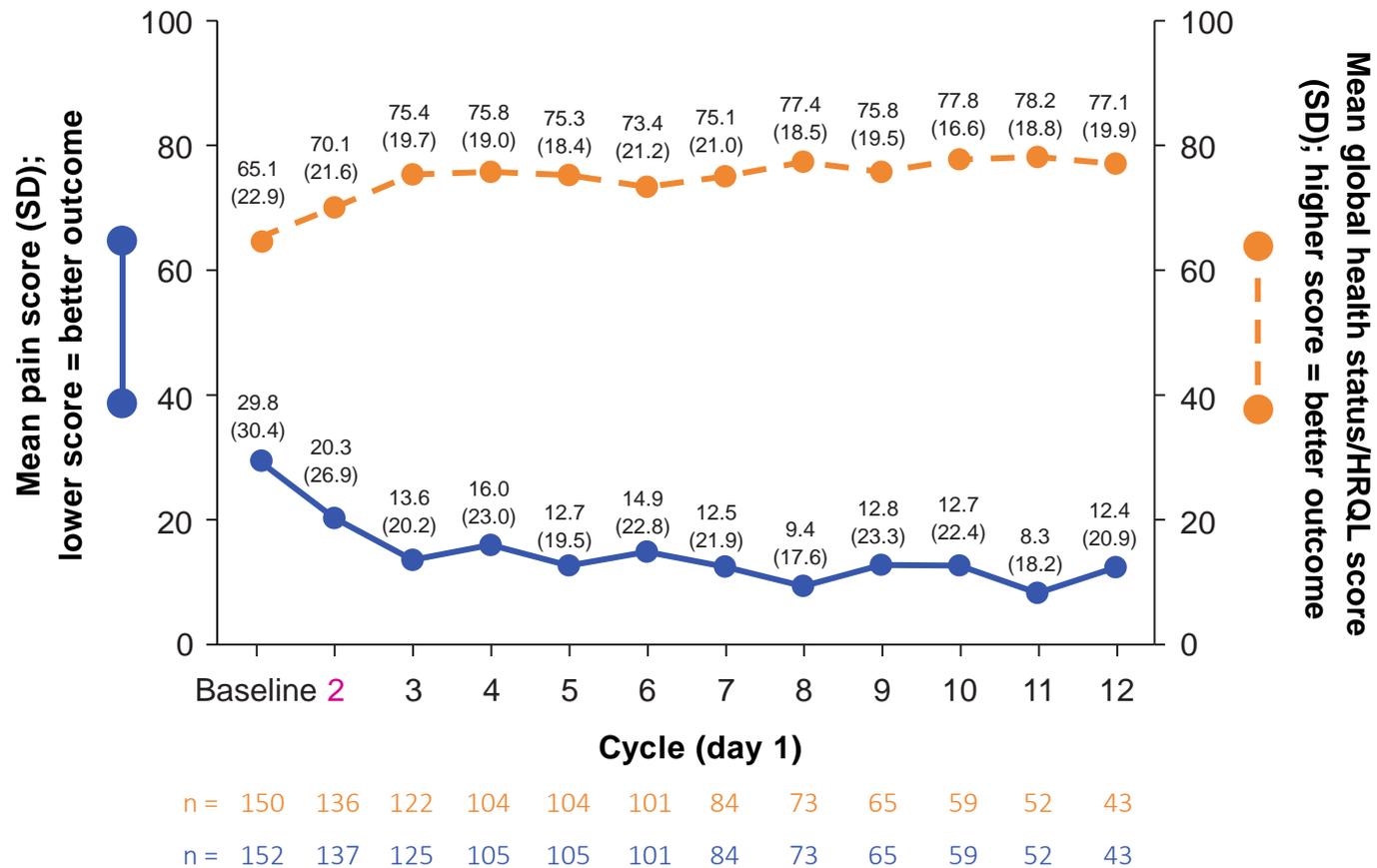


Number of patients at risk

Group 1 (n=59)	30	30	29	28	24	24	23	23	23	21	20	18	18	18	16	15	13	13	11	8	0	0	0	0
Group 2 (n=78)	35	33	32	30	27	25	22	21	17	17	16	13	13	11	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0
Group 3 (n=56)	26	26	26	25	22	21	20	19	19	19	19	17	14	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=193)	91	89	87	83	73	70	65	63	59	57	55	48	45	40	35	21	18	18	14	10	0	0	0	0

Dolor y HRQL

Cemiplimab



Vida real

Cemiplimab

	Israel (n=102)	España (n=58) IS 13.8%	Italia	Francia (n=245) IS 24%	Alemania (n=39) IS 23%	UK (n=38) IS 7.9%	EEUU (n=196) IS 18%
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	80,6%	56,9%	50,4%	50,4%	48,6%	39,5%	37,4%
Tasa de control de enfermedad (DCR)	88.1%	77,6%	59,6%	59,6%	77.4%	60,5%	54,6%
Respuesta completa (CR)	45,2%	29,3%	21%	21%	20%	8%	9,8%
Respuesta parcial (PR)	35,5%	24,1%%	29%	29%	28.5%	32%	27,6%

Cemiplimab 350 mg Q3W

07/2020
Day 0

09/2020
C1+63

10/2020
C3 +63

01/2021
C9 +63

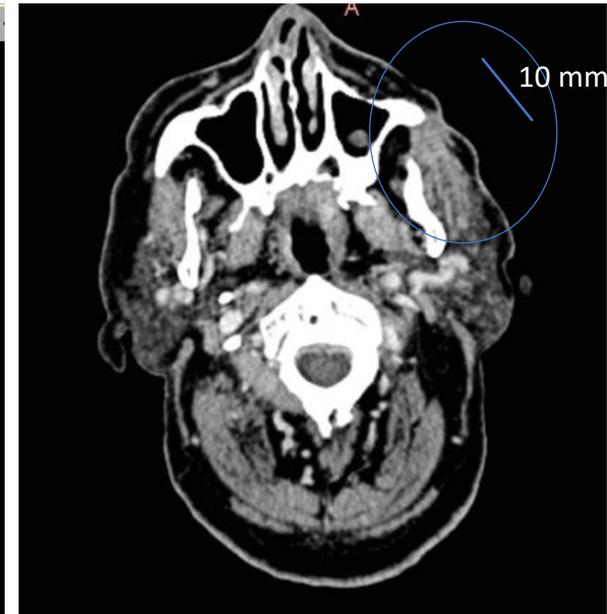
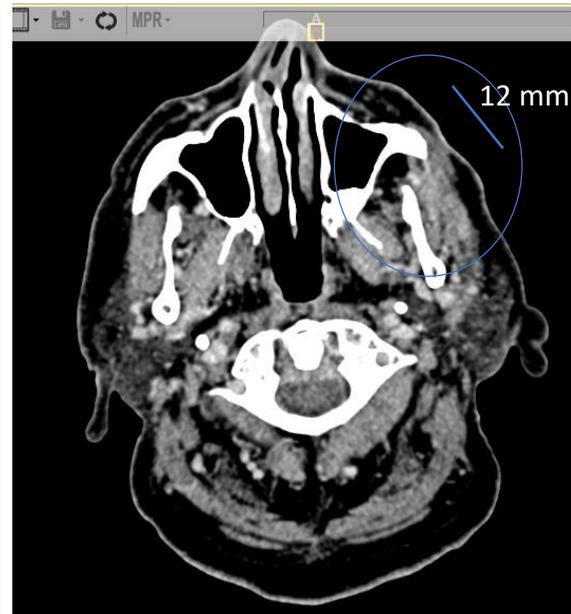
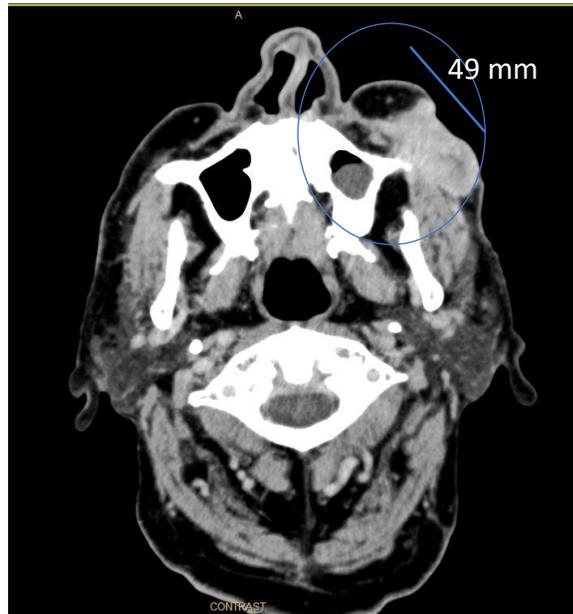


Cemiplimab 350 mg Q3W

07/2020
Day 0

10/2020
C3 +63

01/2021
C9 +63



Cemiplimab 350 mg Q3W

12/2020
D0 - screening



02/2021
C1D63



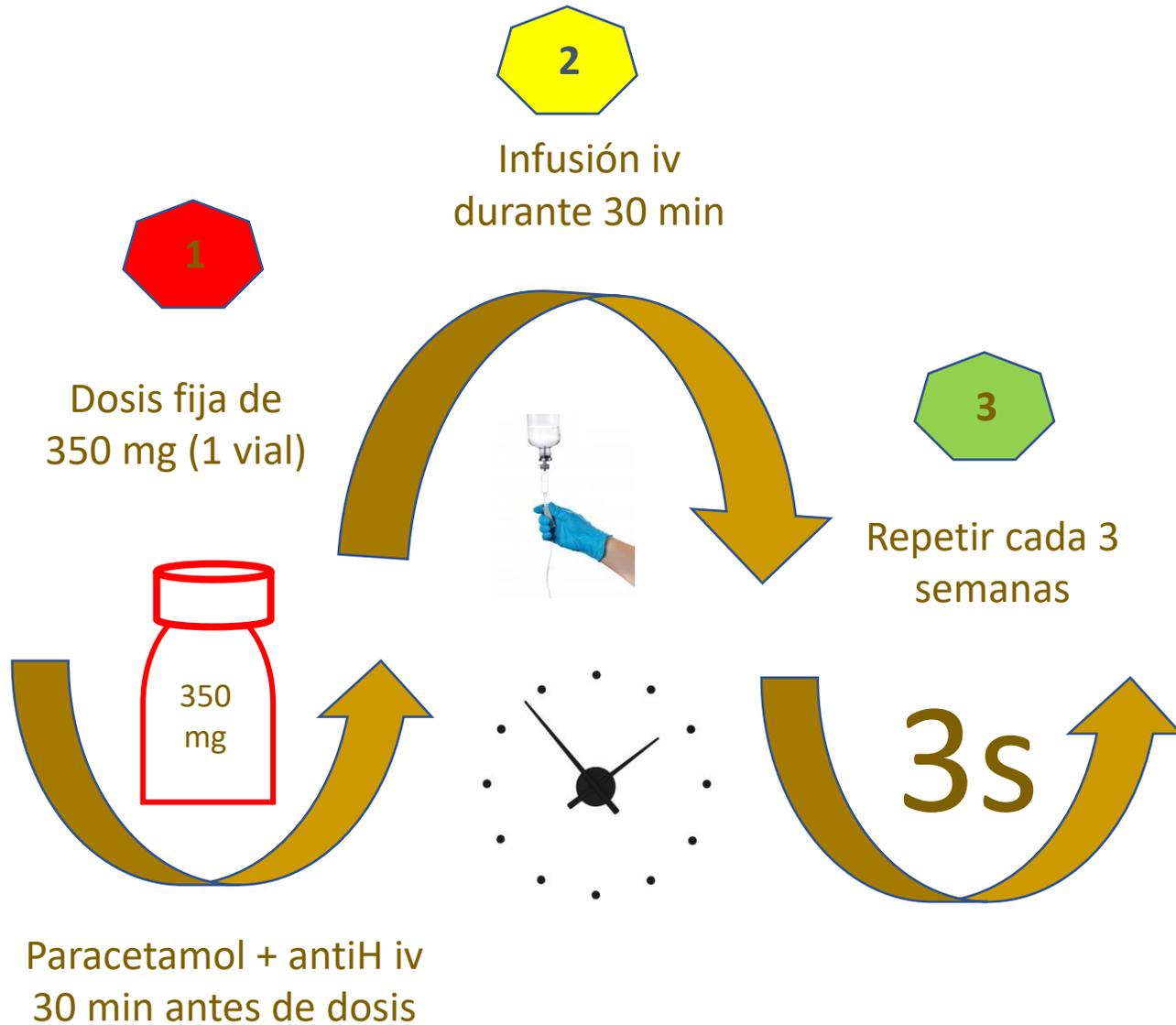
04/2021
C2D63



03/2022
C7D63



¿cómo se administra cemiplimab?



Biomarcadores de respuesta

IL-6

proliferación celular, evasión inmunológica y progresión del CE.

CEC en tto con cemiplimab:

- *IL6 serum elevada basal → peor supervivencia y PFS cortos*
- *▲ IL6 tras el tratamiento → peor Rpta*



Eventos adversos

- 7% discontinuación del tratamiento
- 49% → ≥ grado 3 (más frecuentes en > 65 años)
- 14% éxitus, no relacionado con el tratamiento

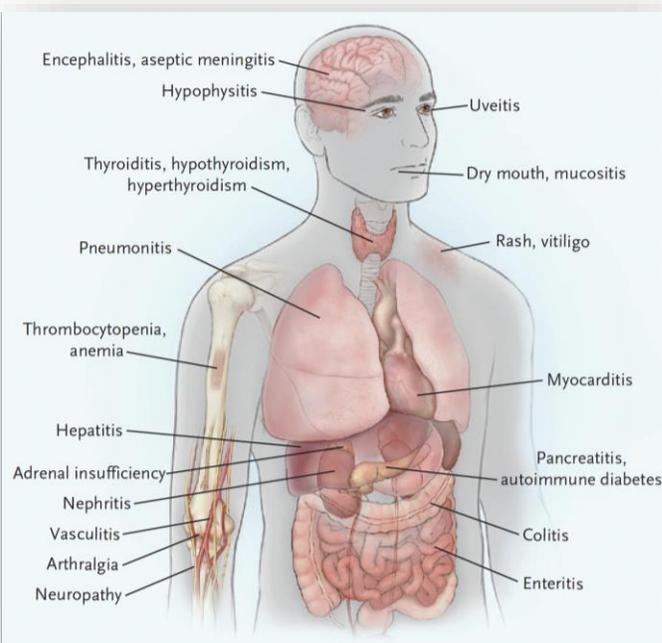
Toxicidad Cemiplimab

Más frecuentes

- Fatiga
- Diarrea/náuseas
- Reacción infusional
- *Rash* cutáneo/prurito

Inmunomediados

- Neumonitis
- Hipotiroidismo
- Hepatitis autoinmune
- Diarrea



Contraindicaciones

Absolutas	No descritas Sin datos sobre embarazo y lactancia
Relativas	Enfermedad autoinmune sistémica activa enf. Inflamatoria intestinal, lupus, etc. Inmunosupresión Trasplante órgano sólido
No contraindicado	Hiper/Hipotiroidismo Insuficiencia renal leve o moderada Insuficiencia hepática leve o moderada



Receptores de un trasplante de órgano sólido



	No rejection	Rejection
Response to ICI	Quadrant 1 Desirable outcome	Quadrant 2 Acceptable outcome
Tumor progression	Quadrant 3 Undesirable outcome	Quadrant 4 Worst outcome

Rechazo agudo: 10-65%

RR similares (algo inferiores....)

→ segunda/tercera línea de tto



Receptores de un trasplante de órgano sólido



Unresectable or metastatic

cSCC

General population

Kidney transplant recipients 

1st line: Cemiplimab or pembrolizumab

2nd line: Chemotherapy or antiEGFR

Eficacia Pembrolizumab

KEYNOTE 629		CECla o m (n= 159) Pembrolizumab 200 mg Q3W
Edad mediana (rango)		72 años (29-95)
Hombres		76%
Enfermedad		
	Loco-regional	45%
	Mestastásica	24%
	Loco-regional + M ⁺	31%
Localización		
	Cabeza y cuello	45%
	Extremidades/tronco	17%/ 5%
Línea tratamiento		
	1ª línea	13%
	≥2 líneas	87%

Eficacia Pembrolizumab

*87% de los casos fue administrado
como tratamiento de 2^a línea

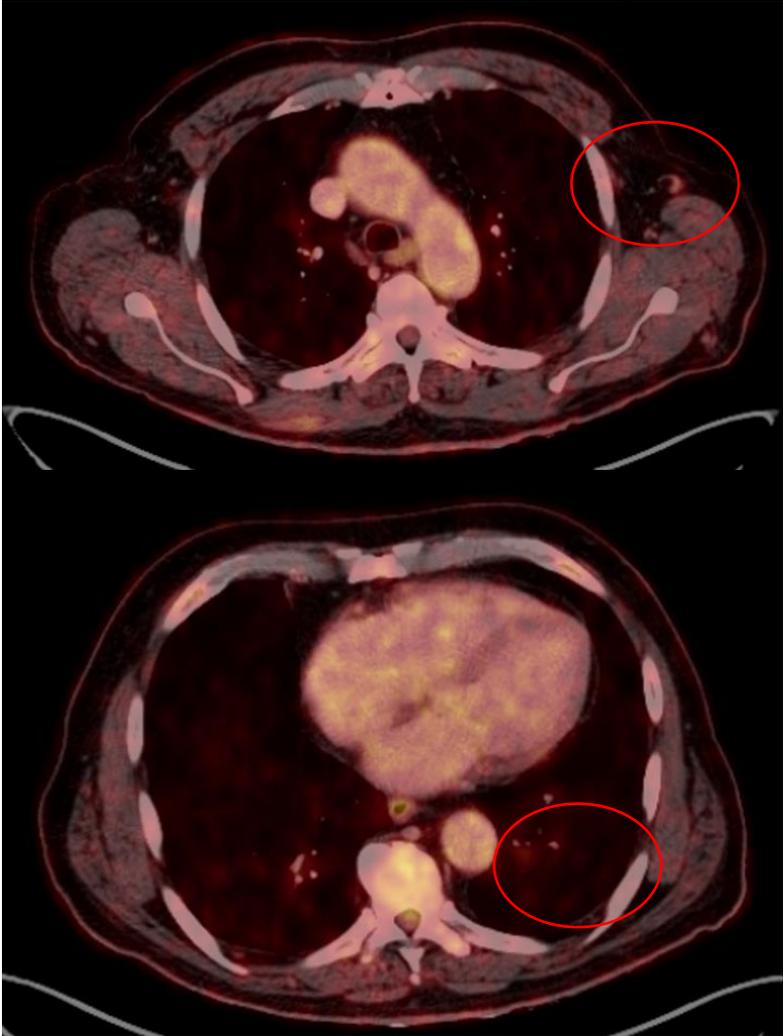
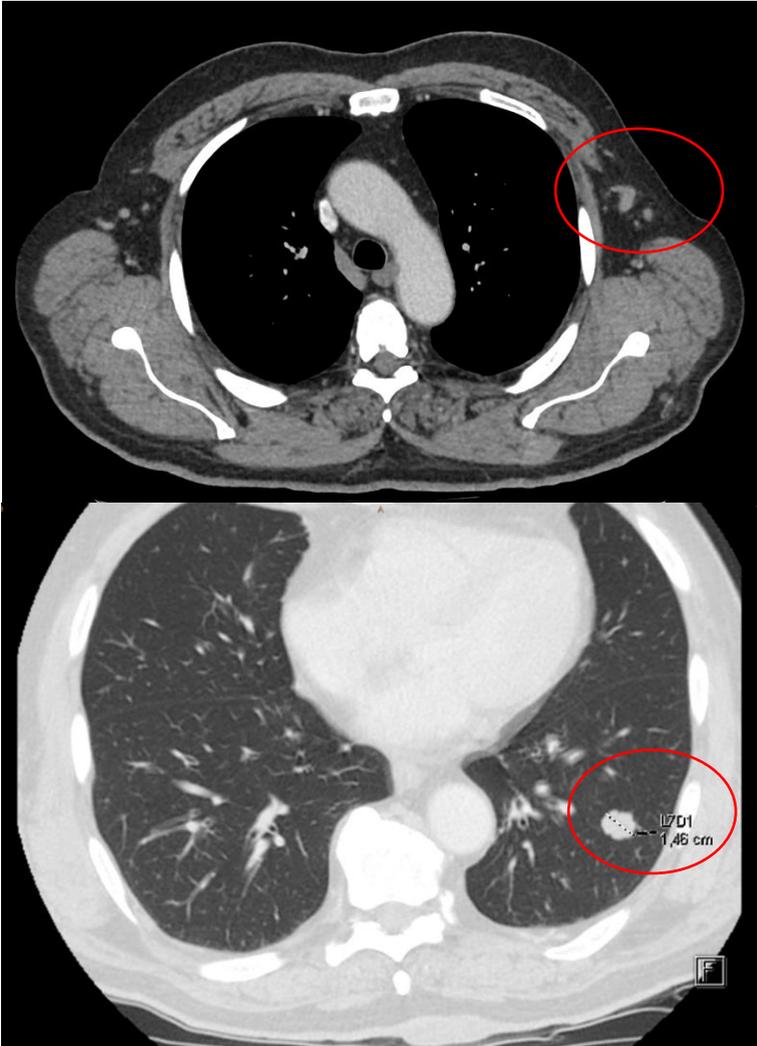
KEYNOTE 629 (fase II)	CEC Ia o m (n= 159) Pembrolizumab 200 mg Q3W
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	40,3% 95% CI:32.6-48.3%
Tasa de control de enfermedad (DCR)	27%
Tiempo medio hasta respuesta	2 meses (range 1.2-5.7 months)
Respuesta completa (CR)	12,6%
Respuesta parcial (PR)	27,7%
Tasa de enfermedad estable o respuesta > 12 semanas	23,4%

- **34% CECm (25-44%)**
- **50% CEC Ia (36-64%)**

Pembrolizumab 200 mg Q3W

09/2021
Basal

12/2022



'for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma who are not candidates for curative surgery or curative radiation'.

Inmunoterapia en CEC

Anti-PD1	Aprobado FDA-EMA	Indicación
Cemiplimab <i>(Libtayo®)</i>	09/2018 - 06/2019 <i>No aprobado por SNS 11/2021</i>	CECm o localmente avanzado
Pembrolizumab <i>(Keytruda®)</i>	FDA 06/2020	CECm o recurrente

SNS: Sistema nacional de salud.

1. Ficha técnica Cemiplimab. Disponible en: . https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf. Último acceso mayo 2021.
2. FT Pembrolizumab. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html. Últmo acceso mayo 2021.



MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

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[†]

**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.*

No aprobados para CEC

Eficacia Nivolumab

	BRASIL (Fase II) CECla o m (n= 24) Nivolumab 3 mg/kg Q2W 12 meses	AUSTRIA (Fase II) CECla o m (n=31*) Nivolumab 240 mg Q2W 2 años
Edad mediana (rango)	74 años (48-93)	80 años (66-92)
Hombres	58%	71%
Enfermedad		
Localmente avanzado	16,6%	19,4%
Mestastásico	16,6%	51,6%
Loco-regional + M ⁺	66,6%	25,8%
Tratamiento sistémico previo	0%	22,6%

* 11p con neoplasia
hematológica concomitante

Eficacia Nivolumab

No aprobados para CEC

	BRASIL (Fase II) CECla o m (n= 24) Nivolumab 3 mg/kg Q2W 12 meses	AUSTRIA (Fase II) CECla o m (n=31*) Nivolumab 240 mg Q2W 2 años
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	54,5%	65,2% *(55,6%)
Tasa de control de enfermedad (DCR)	77%	68,9% *(66,7%)
Respuesta completa	0	24%
Respuesta parcial	54,5%	41%
PFS estimado	12,7	11,1

* 11p con neoplasia
hematológica concomitante

Eficacia

Cosibelimab (anti-PD-L1)

No aprobados para CEC

CK301-101	CEC m (n= 78) Cosibelimab 800 mg Q2W 12 meses
Edad mediana (rango)	71 años
Hombres	75%
Enfermedad Mestastásica	100%

Eficacia

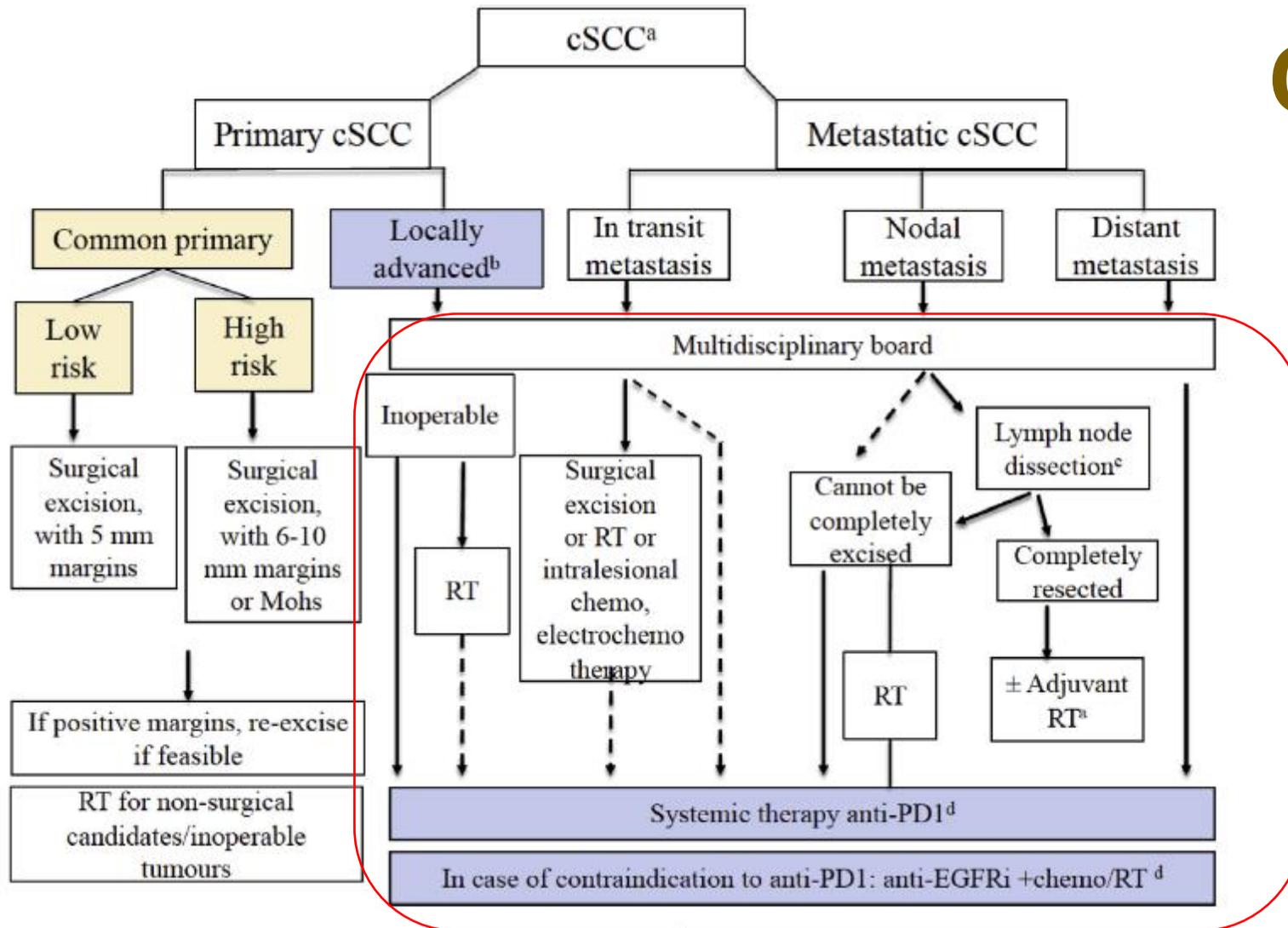
Cosibelimab (anti-PD-L1)

No aprobados para CEC

CK301-101	CECI m (n= 78) Cosibelimab 800 mg Q2W 12 meses
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	47.4% (95% CI: 36.0, 59.1)
Respuesta completa (CR)	7,7% (6p)
Respuesta parcial (PR)	39,7% (37p)
Tasa de enfermedad estable o respuesta a 15 meses	76%

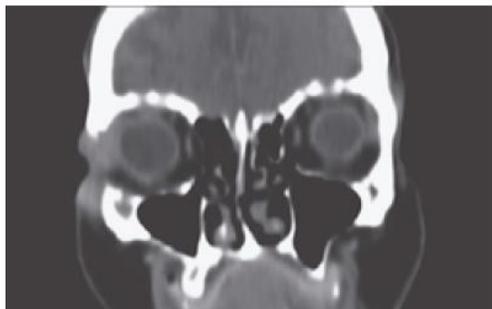
- TRAEs → 54 pts (69.2%)
- 7 pts (9.0%) ≥ TRAE G3
 - Aumento lipasa sérica

Tratamiento CEC avanzado

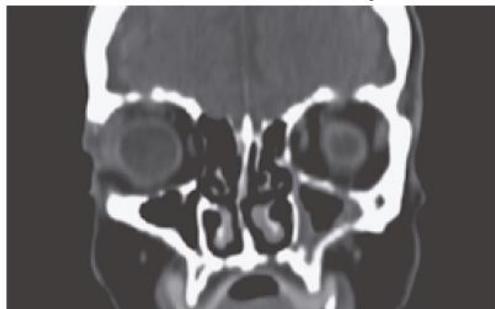


Stage T4 Tumor Involving the Right Periorbital Area

Baseline



After Four Doses of Cemiplimab



Stage T3 Tumor Involving the Right Supraorbital Area

Baseline



After Four Doses of Cemiplimab



Neoadyuvancia Cemiplimab

CEC resecables Est II-II-IV (n=79) Cemiplimab 350 mg Q3W x 4 dosis	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	64,7%
Respuesta completa patológica (pCR)	51% (CI 95%: 39-62)
Respuesta mayor patológica (pMR)	13% (CI 95%: 6-22)

Respuestas atípicas a la IT (irRECIST)

- *Pseudoprogresión*
- *Respuesta retardada - Delayed response after confirmed progression (DR)*
- *Respuesta discordante - Discordant immunotherapy responses*

Pseudoprogresión

Aumento del tamaño tumoral debido al infiltrado inflamatorio, seguido de una reducción del tamaño → 10%

- Requiere prueba de imagen a las 4 semanas de la progresión
- Si a las 4 semanas encontramos:
 - Aumento de tamaño (>5x5 mm² or 10mm)
 - Aumento en la suma de medidas (20-25%)
 - Aparición de nuevas lesiones→ PROGRESIÓN (PD)

Pseudoprogresión

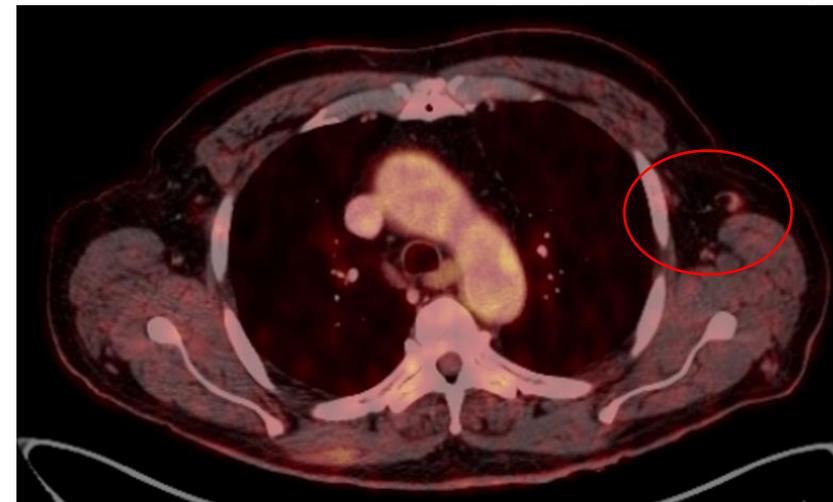
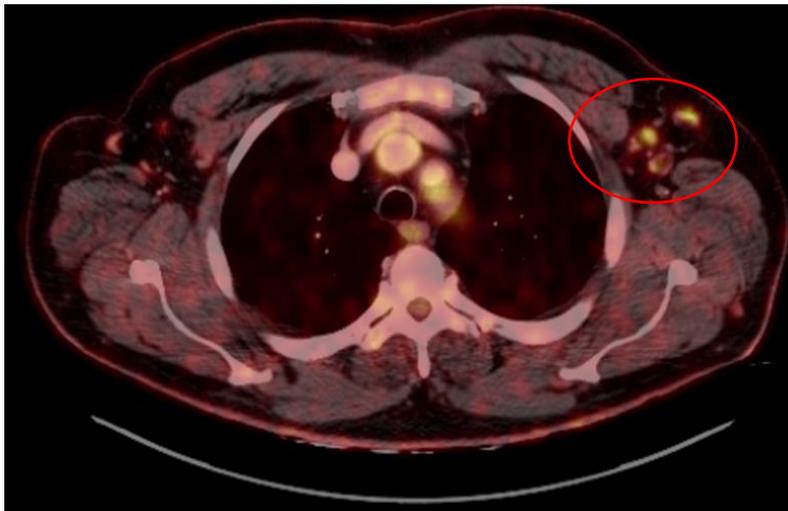
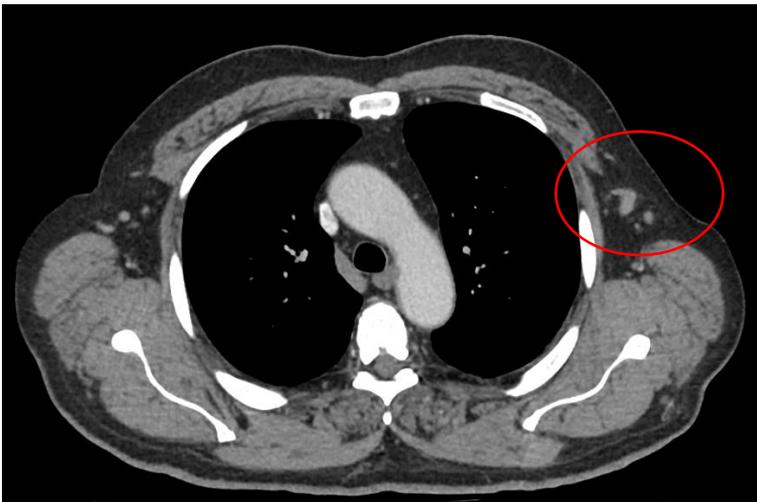
**Pembrolizumab 200 mg
Q3W**

09/2021

Basal

05/2022

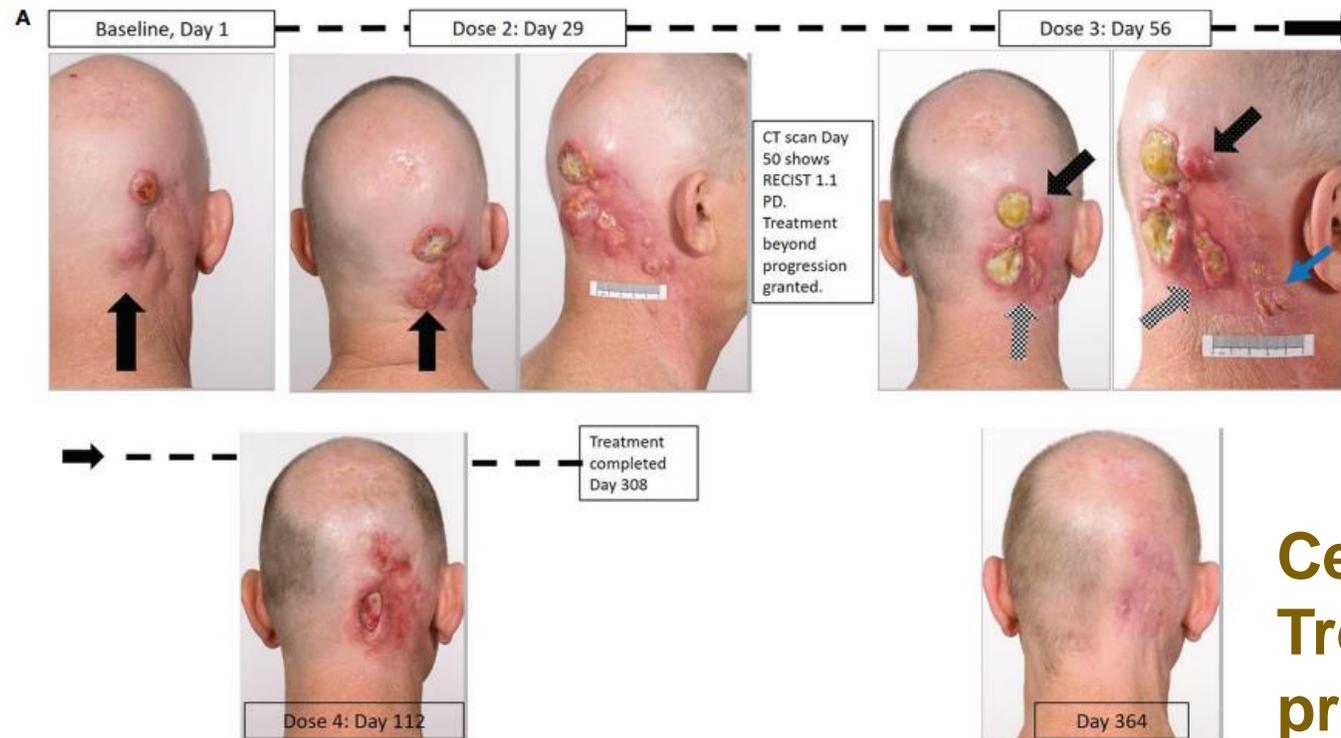
12/2022



Respuestas atípicas a la IT (irRECIST)

Respuesta Retardada

Delayed response after confirmed progression
(DR)



**Cemiplimab:
Treatment beyond
progression**

Respuestas atípicas a la IT (irRECIST)

Respuesta discordante
Dissociated response

Respuesta radiológica mixta o heterogénea en la que se observan lesiones respondedoras y no respondedoras o nuevas lesiones de forma simultánea (3.3-47.8%)

Respuesta discordante

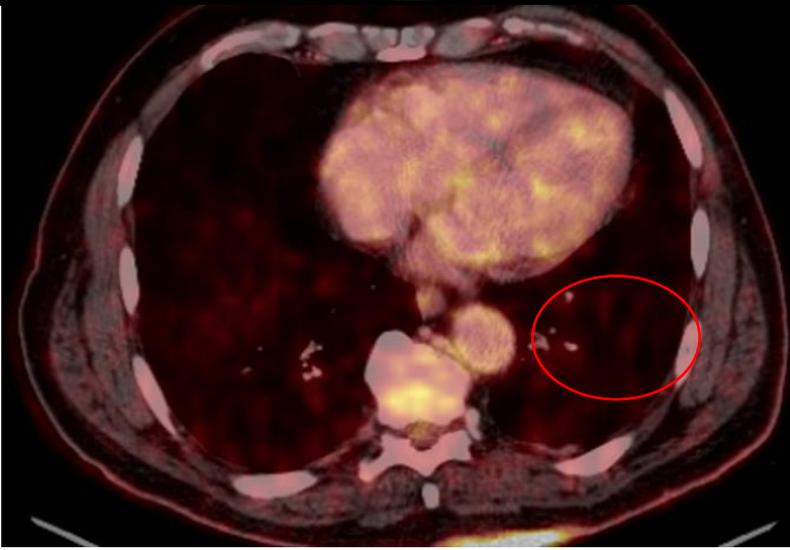
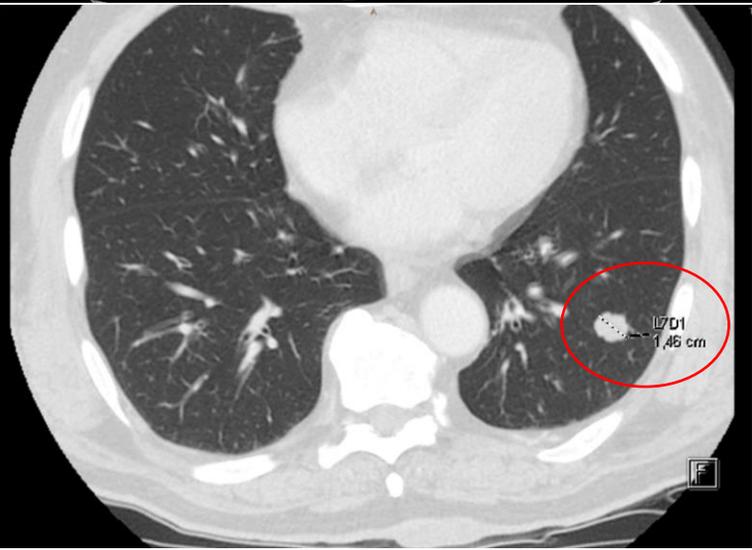
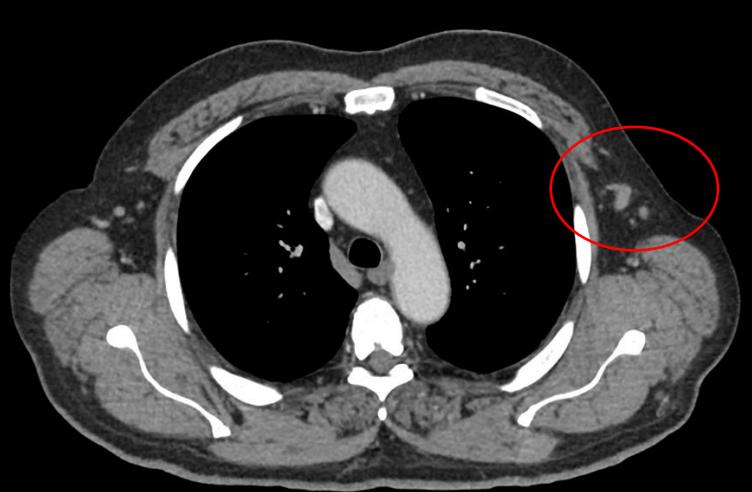
09/2021

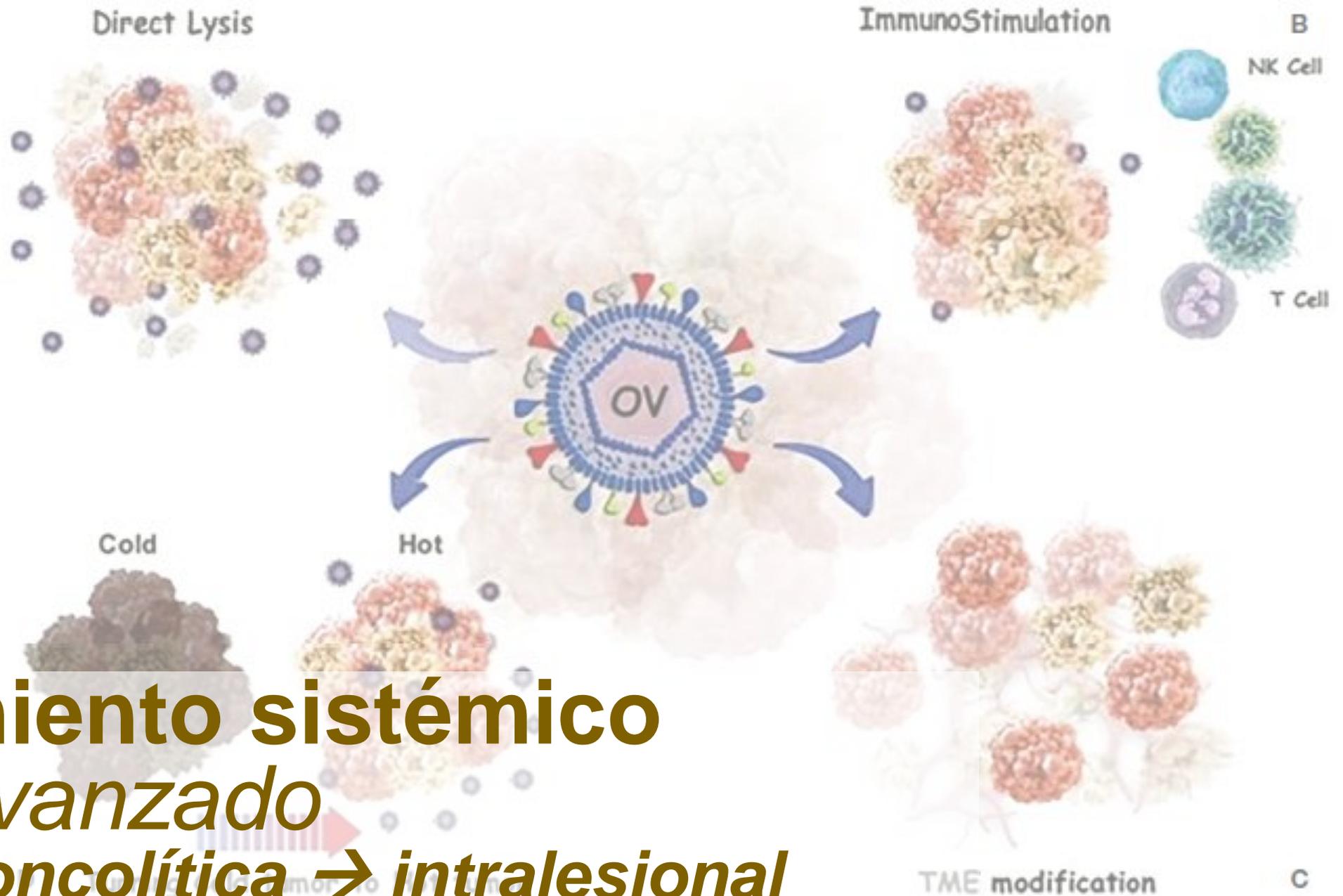
Basal

05/2022

Pembrolizumab 200 mg
Q3W

12/2022

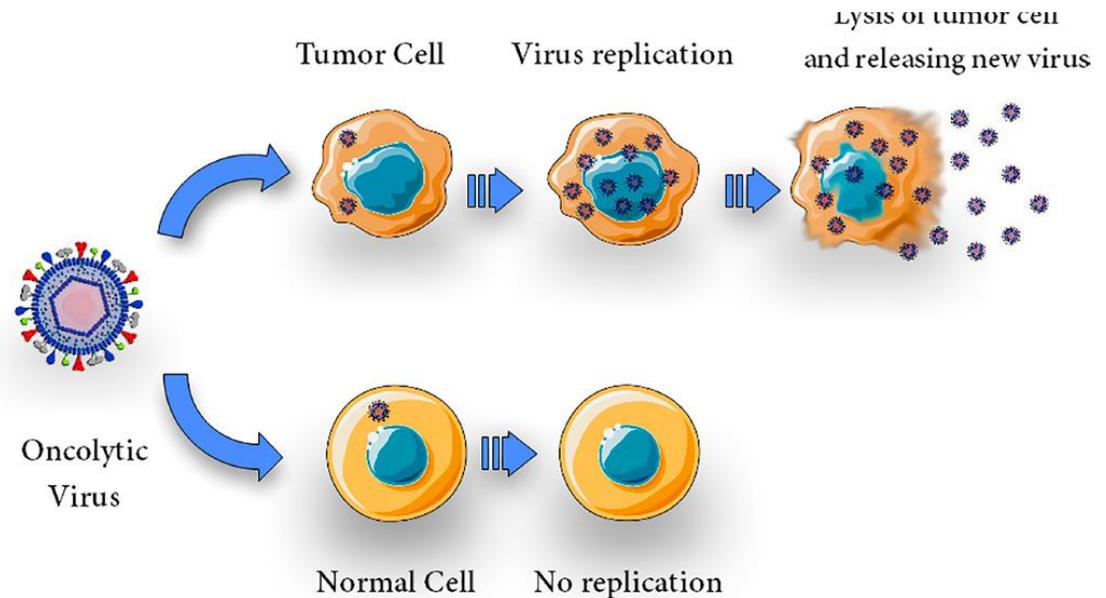




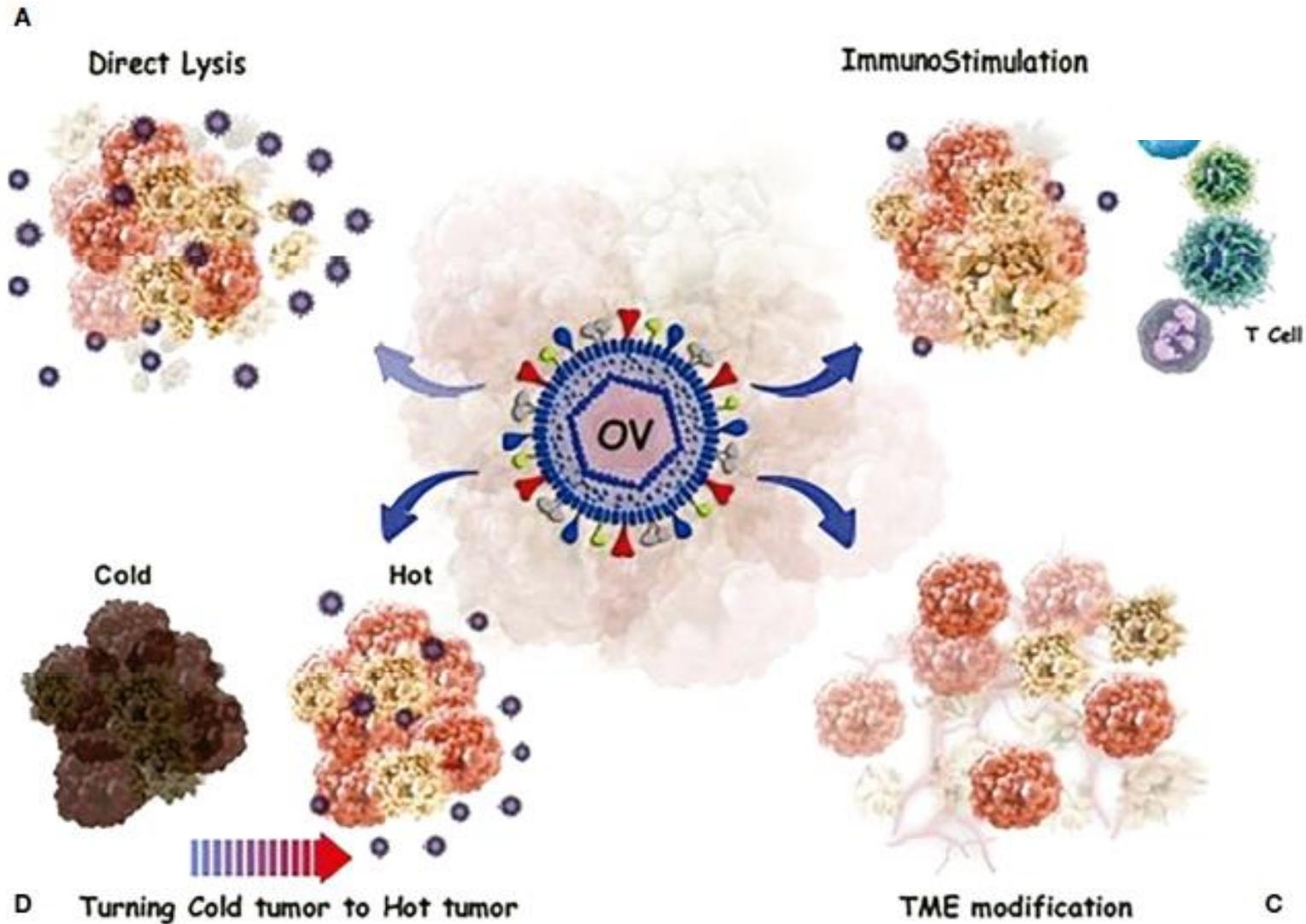
Tratamiento sistémico
CEC avanzado
Terapia oncolítica → ***intralesional***

Terapia Oncolítica

Utilización de un virus genéticamente modificado como tratamiento para destruir las células tumorales.



Terapia Oncolítica



RP1 es un HSV-1 que expresa GALV-GP R- y GM-CSF

Terapia oncolítica: RP1 + Nivolumab

IGNYTE (fase I/II) 01/2022	CEC (naive) (n=17)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	64,7%
Respuesta completa (CR)	47,1%
Respuesta parcial (PR)	17,6%
Duración mediana de Respuesta (DOR)	7.32 meses (1.88-23.11mos)

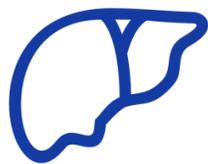
¡Mayor respuesta y más rápida!



EA: fatiga, náuseas, pirèxia, escalofrios, diarrea, prurito. Y Sd. Pseudogripal (TEAE>G3 (>5%))



Fase A



Fase B



Terapia oncolítica: RP1 + RTOS

ARTACUS (fase IB/II) 01/2022

CEC Ia or m
(up to n=65)

Objetivo: Determinar eficacia (RR) y seguridad de la administración aislada de RP1 en tumores cutáneos (CEC) de pacientes RTOS.

Objetivos secundarios:

- DOR, CR, DCR, PFS, OS.



Conclusiones

- El CEC es un tumor con una elevada carga mutacional, lo que lo convierte en una excelente diana para la inmunoterapia
- CEMIPILIMAB es el primer fármaco aprobado en EEUU y EU para el manejo del CEC avanzado.
- PEMBROLIZUMAB ha sido también aprobado en EEUU para el manejo del CEC recurrente o metastásico.
- Los diferentes fármacos anti-PD1/PDL1 han demostrado eficacia en el tratamiento del paciente con CEC avanzado, mostrando respuesta rápida, duradera y consistente entre las diferentes poblaciones con un perfil de seguridad aceptable.
- Debemos conocer y diferenciar las respuestas atípicas a la IT (pseudoprogresión, rpta retardada o disociada).
- La coadyuvancia (virus oncolíticos) mejora los resultados de la IT en ensayos clínicos.





III EDICIÓN

INMUNOTERAPIA EN DERMATOLOGÍA

Muchas gracias por su atención.

Carla.Ferrandiz@vallhebron.cat