

# Inmunoterapia en Carcinoma Escamoso:

*Casos de difícil manejo*

Dra. Carla Ferrándiz-Pulido

Salut/



**Inmunoterapia  
en dermatología**

V EDICIÓN

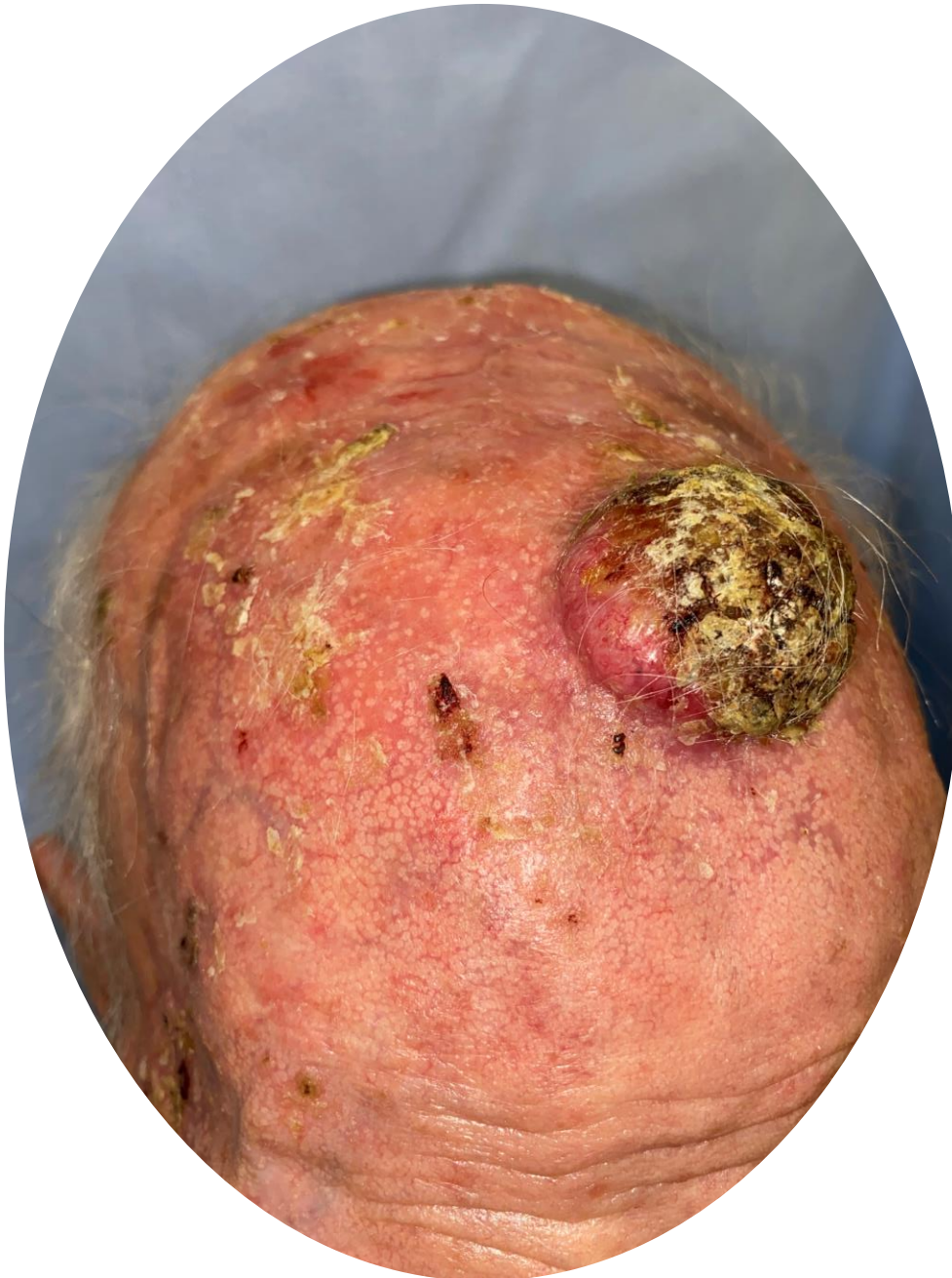
Organizado por



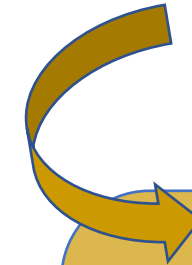
Con la colaboración de



# CEC avanzado

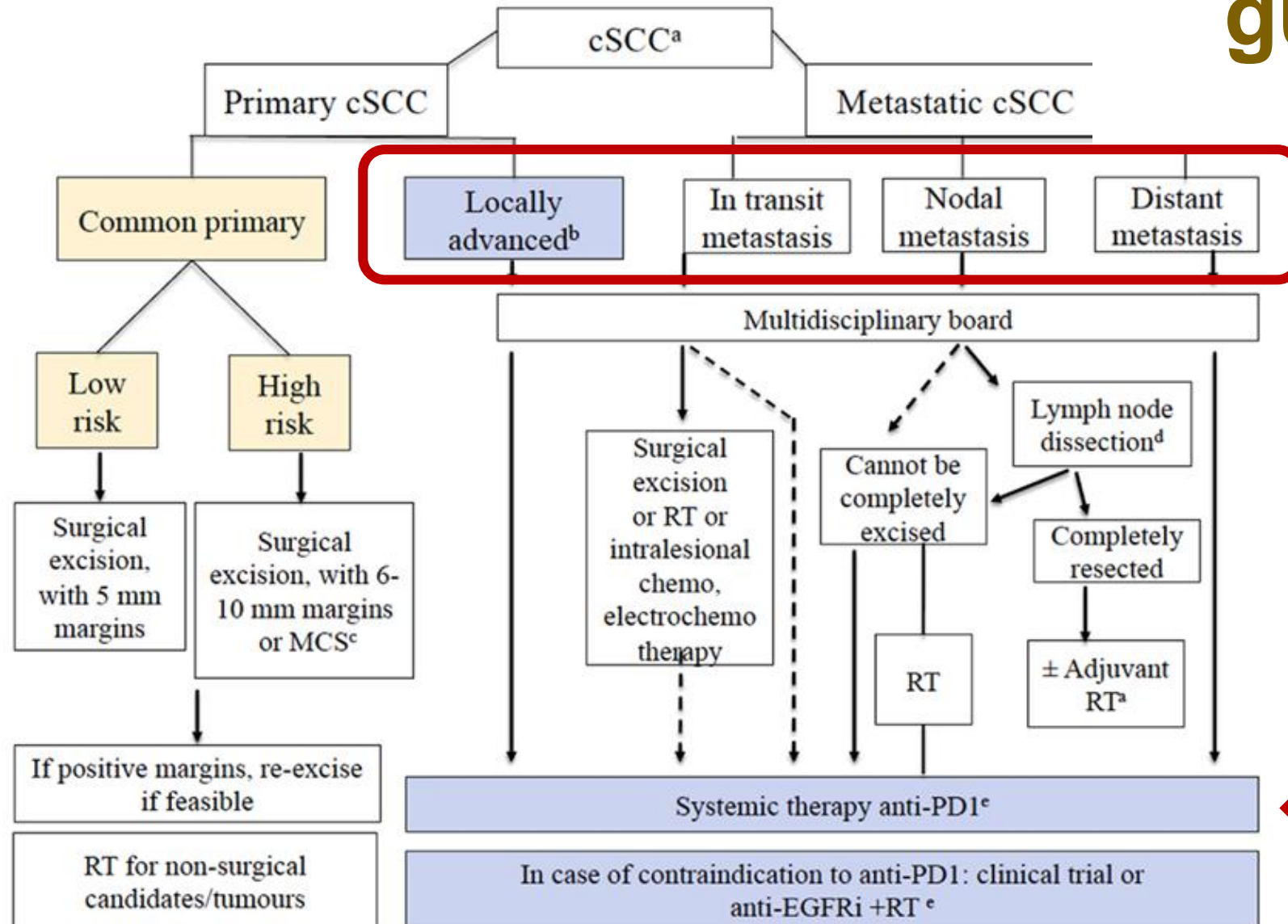


*A pesar de ser menos frecuente que el CBC, el CEC representa un mayor % de enfermedad avanzada y ésta tiene peor pronóstico.*



**CEC**  
**Tasa de curación > 90%**  
**Recurrencia local 2.7-4%**  
**Metástasis 1.2-4%**

# EADO guidelines 2023



*Casos de difícil manejo: CEC localmente avanzado o metastásico*

**CEC  
avanzado**



## Criterios para la identificación de CEC tributario de tratamiento sistémico

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

<sup>a</sup>On occasion, patients may not be eligible for surgery because of comorbidities or very advanced age. These patients may be candidates for immunotherapy with cemiplimab.

**Ausencia de ttos  
sistémicos  
aprobados por  
FDA/EMA hasta  
2019**

**QTP clásica  
(taxanos/platinos)  
antiEGFR  
(cetuximab)**

**Pobre respuesta  
Duración corta**

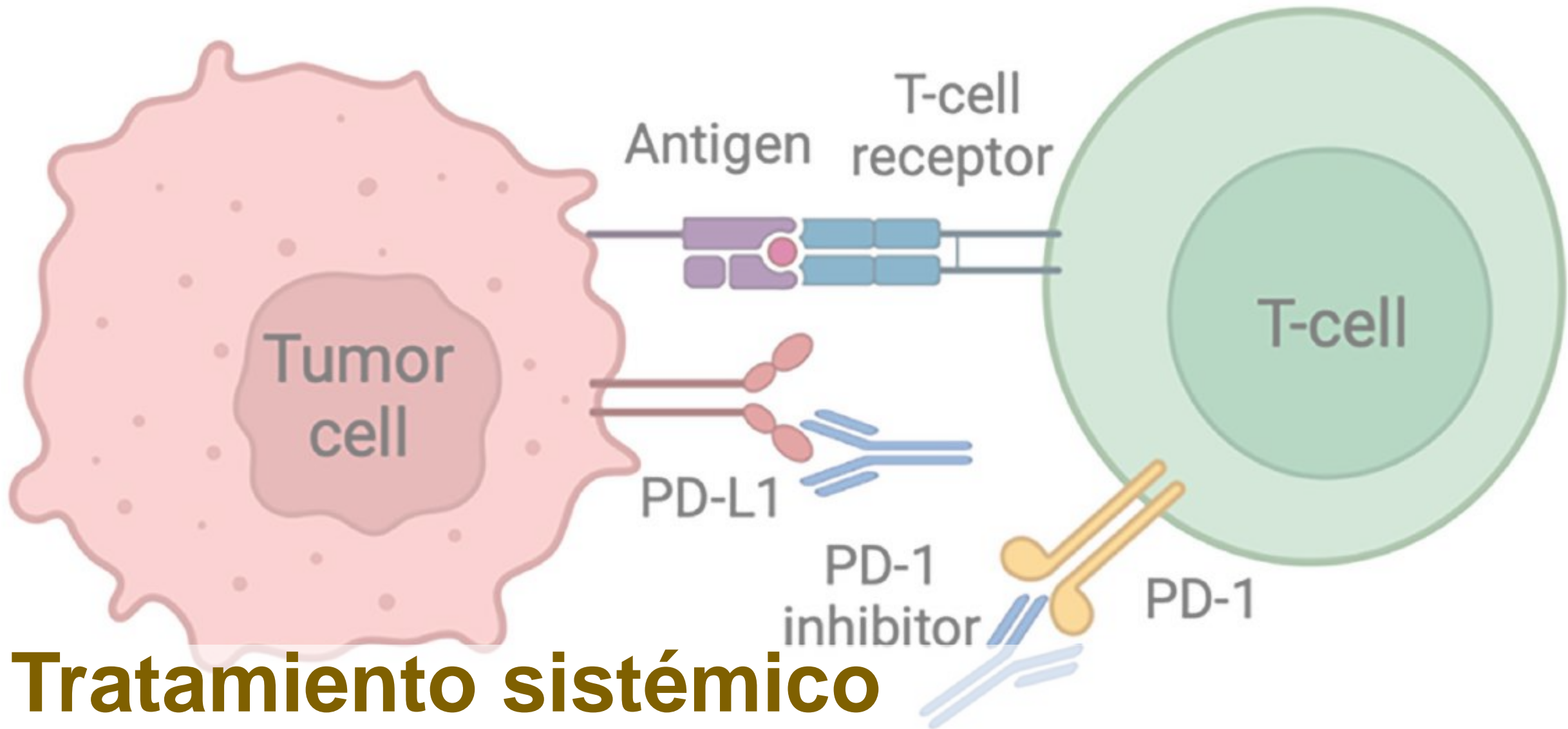
**Pronóstico infausto  
Mortalidad del 70%  
Gran impacto en la  
calidad de vida**

*Casos de difícil manejo: CEC localmente avanzado o metastásico*

# CEC avanzado



Pronóstico infausto con gran impacto en la calidad de vida



**Tratamiento sistémico**  
*CEC avanzado*  
*Inmunoterapia*

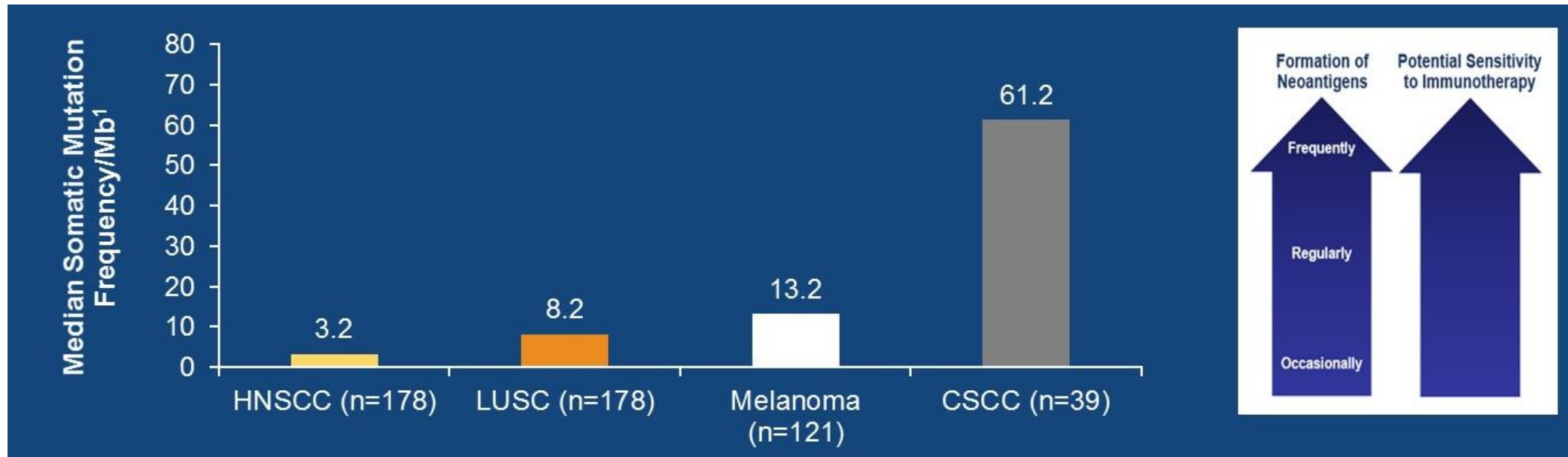


# Inmunoterapia en CEC

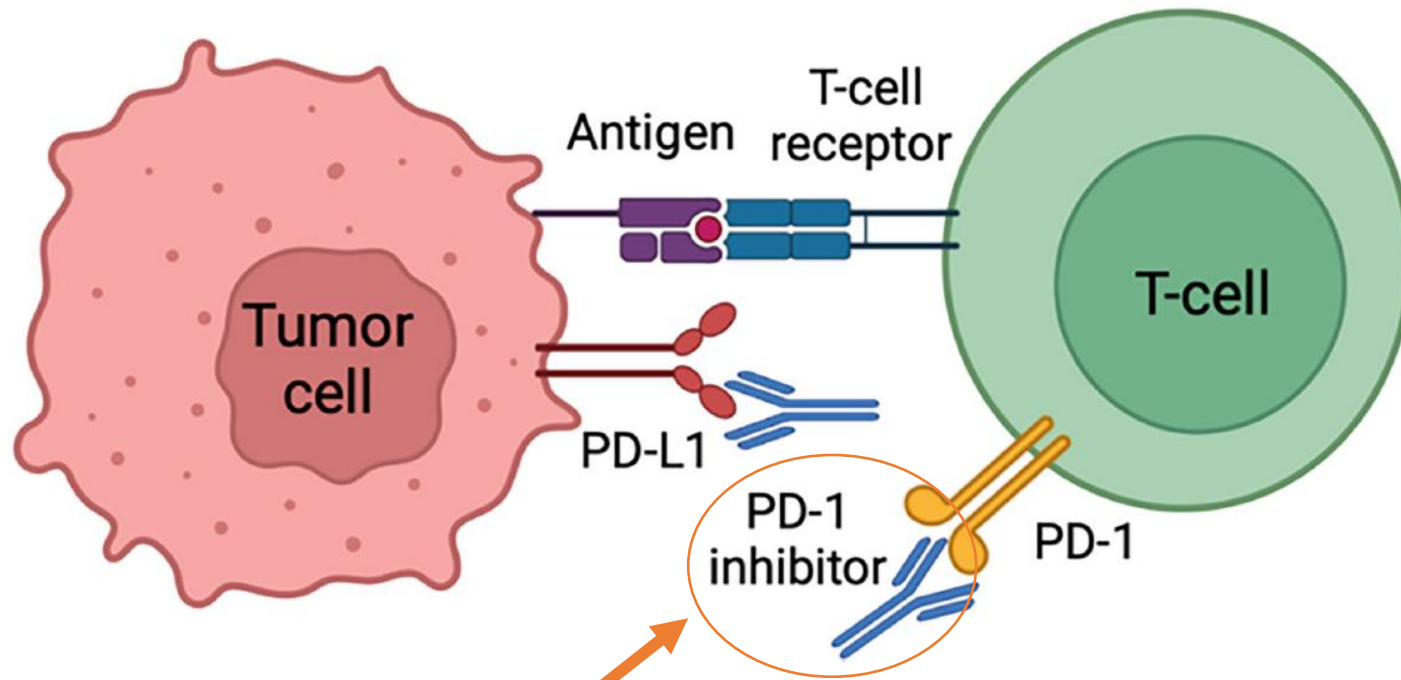
El **CEC** es un tumor  
*altamente*  
*inmunógeno*

# Inmunoterapia en CEC

Alta carga mutacional  
Gran productor de neoantígenos



# Inmunoterapia en CEC



**Cemiplimab**  
AcMo anti-PD1

# Varón 62 años con CECm

**CEC**  
*y Cemiplimab*



**Baseline**

# Varón 62 años con CECm

## CEC *y Cemiplimab*



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)	<b>49%</b>	<b>44%</b>	<b>39%</b>
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

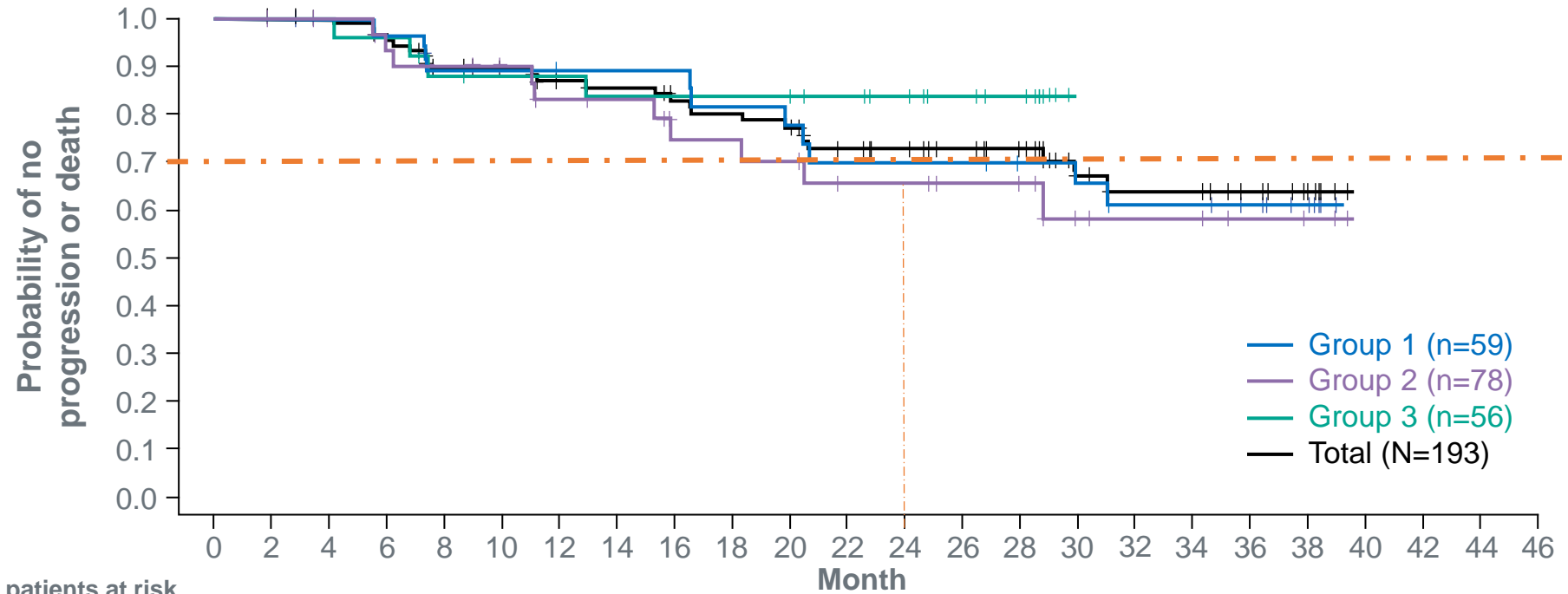
## Cemiplimab 42 meses

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)	<b>51%</b>	<b>45%</b>	<b>47%</b>
Respuesta completa (CR)	<b>20%</b>	<b>13%</b>	<b>20%</b>
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



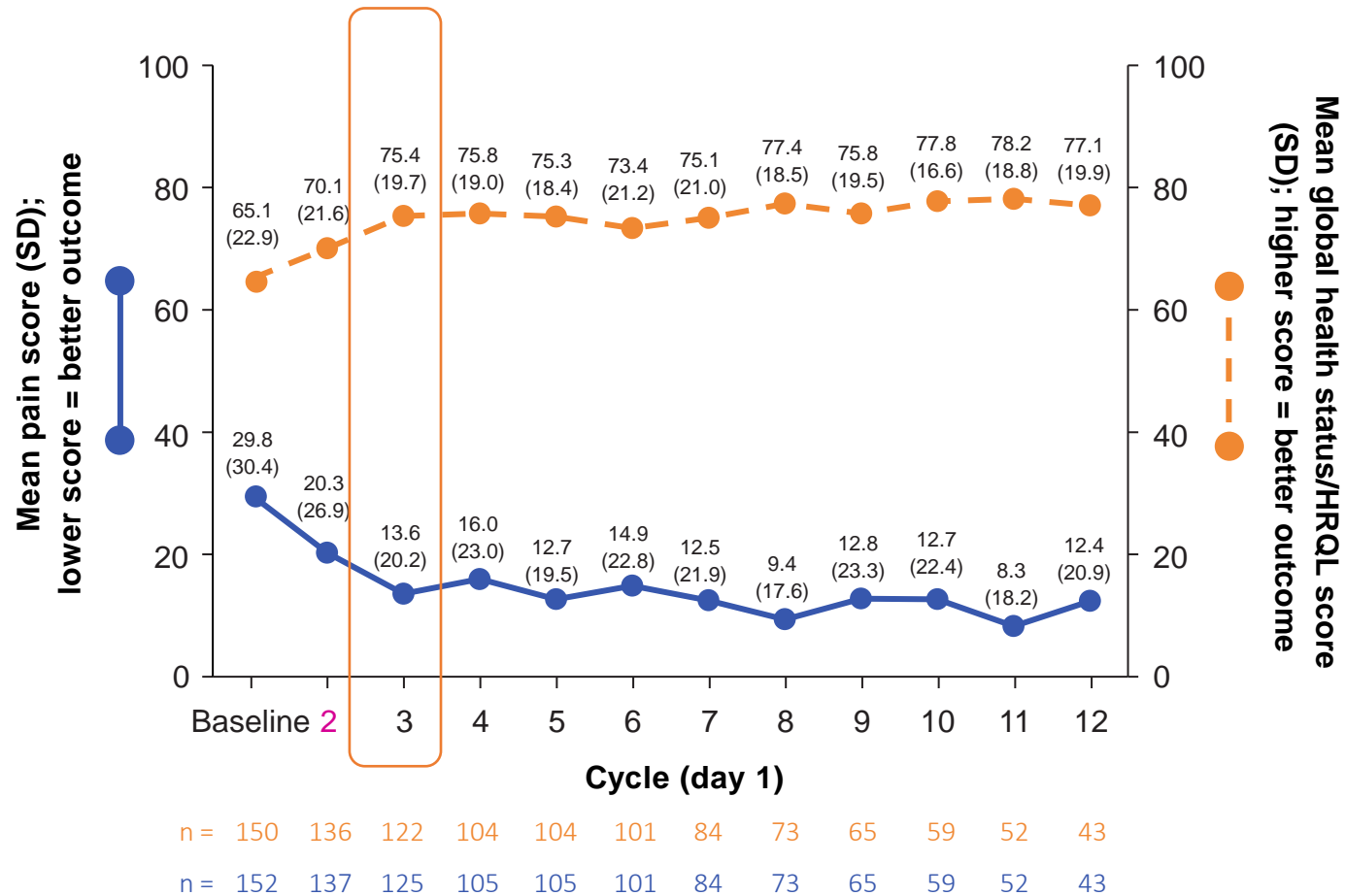
Number of patients at risk

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

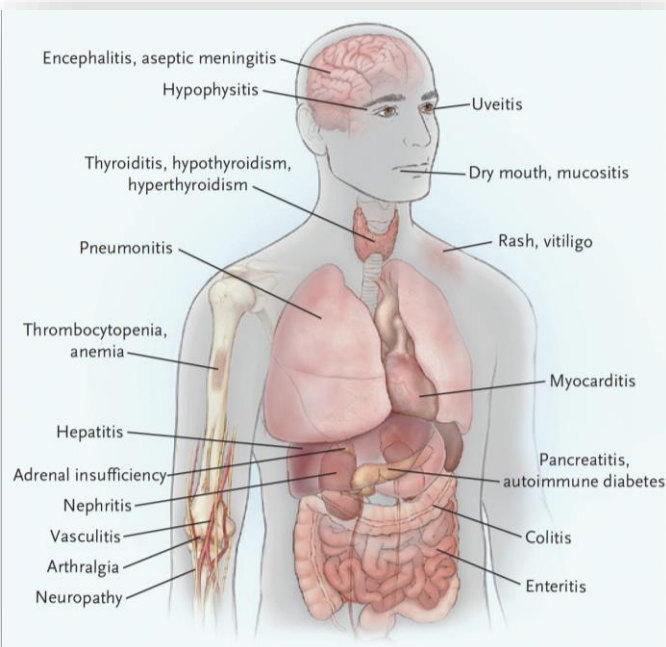


HRQL, health-related quality of life; LS, least squares; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD, standard deviation; SE, standard error.  
Presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Virtual Scientific Meeting, May 29–31, 2020.

# Toxicidad Cemiplimab

## Eventos adversos

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



## Más frecuentes

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

## Inmunomediados

- Neumonitis
- Hipotiroidismo
- Hepatitis autoinmune
- Diarrea

# Inmunoterapia en CEC

**Anti-PD1**

**Cemiplimab**  
(*Libtayo*®)

**Aprobado  
FDA-EMA**

09/2018 - 06/2019

**Indicación**

**CECm o localmente  
avanzado**

# 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%

Casos de difícil manejo: CEC localmente avanzado

Cemiplimab 350 mg  
Q3W

07/2020  
Day 0

09/2020  
C1+63

10/2020  
C3 +63

01/2021  
C9 +63



EC RGN1540

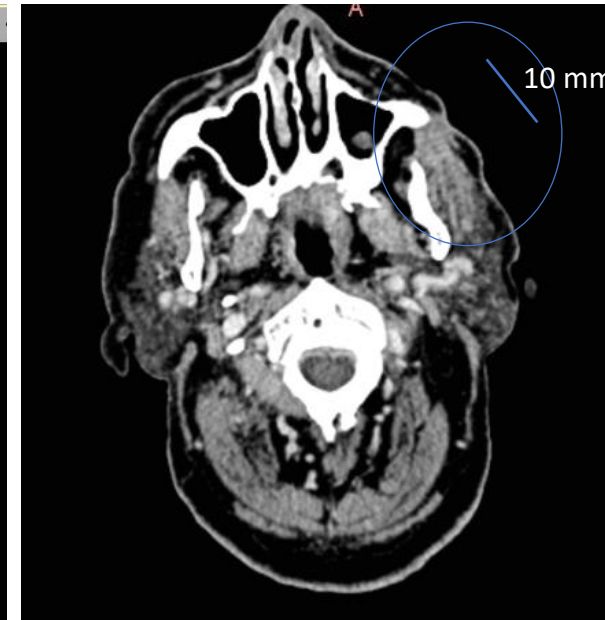
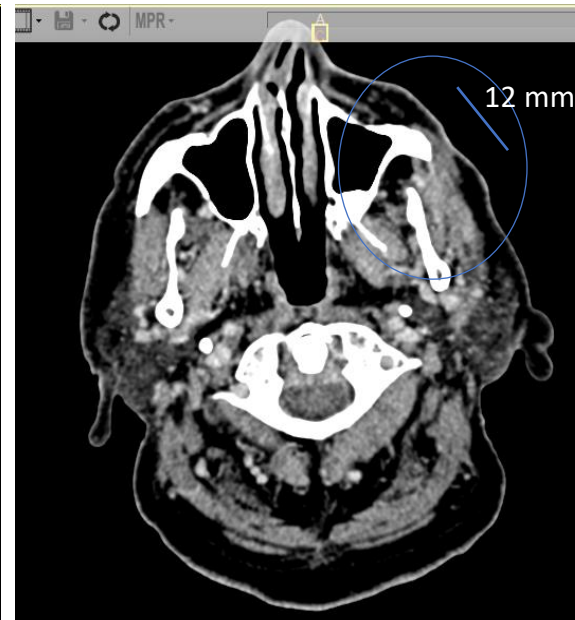
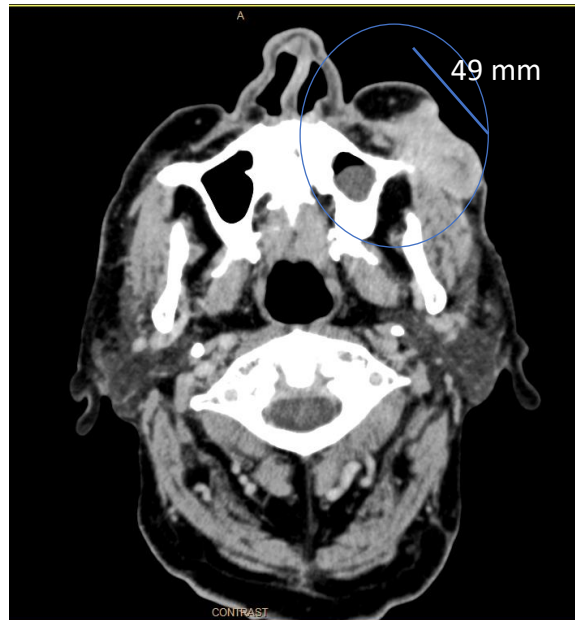
# Casos de difícil manejo: CEC localmente avanzado

## Cemiplimab 350 mg Q3W

07/2020  
Day 0

10/2020  
C3 +63

01/2021  
C9 +63





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<sup>†</sup>

## 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.*

---

# Eficacia Cemiplimab



<b>TOSCA</b> <b>Estudio retrospectivo de pacientes con CECa</b> Cemiplimab (2018-2019) vs Ttos sistémicos históricos (2013-2018)	<b>Cohorte 1</b> Cemiplimab	<b>Cohorte 2</b> Tto sistémico clásico
Tasa de respuesta objetiva ORR n (%)	<b>60 (57%)</b>	15 (33%)
Respuesta parcial (PR)	<b>32%</b>	31%
Mediana de duración de respuesta (DOR)	<b>22 meses</b>	5,3 meses
Mediana de supervivencia libre de progresión (PFS)	<b>14 meses</b>	5,3 meses
Mediana de Supervivencia (OS)	<b>21,2 meses</b>	9,3 meses

\*EA reportados en el 27% de los pacientes con cemiplimab y el 33% de la cohorte histórica



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

# Eficacia Pembrolizumab

KEYNOTE 629 (fase II)	CECla o m (n= 159) Pembrolizumab 200 mg Q3W	CECla	CECm
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	<b>40,3%</b> 95% CI:32.6-48.3%	<b>50%</b> <b>(36-64%)</b>	<b>34%</b> <b>(25-44%)</b>
Tasa de control de enfermedad (DCR)	27%		
Tiempo medio hasta respuesta	<b>2 meses</b> (range 1.2-5.7 months)		
Respuesta completa (CR)	12,6%	<b>17%</b>	<b>11%</b>
Respuesta parcial (PR)	27,7%	<b>33%</b>	<b>25%</b>
Tasa de enfermedad estable o respuesta > 12 sem	23,4%		

*'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
<b>Cemiplimab</b> ( <i>Libtayo</i> ®)	09/2018 - 06/2019  <i>No financado por SNS 01/2022</i>	<b>CECm o localmente avanzado</b>
<b>Pembrolizumab</b> ( <i>Keytruda</i> ®)	FDA 06/2020	<b>CECm o recurrente'</b>

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](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](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html). Últmo acceso mayo 2021.

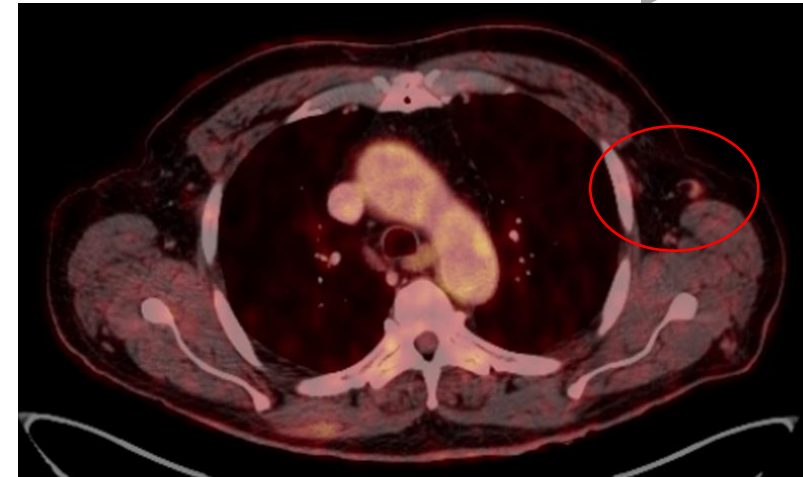
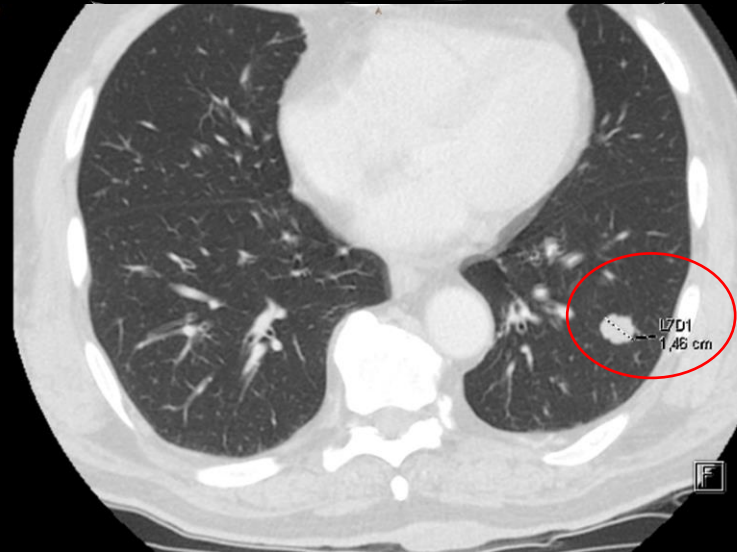
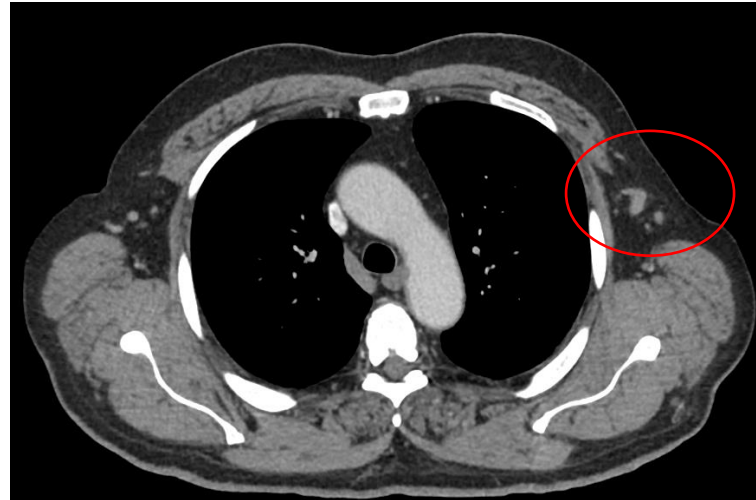
# Casos de difícil manejo: CEC metastásico en 2021

## Pembrolizumab 200 mg Q3W

09/2021

Basal

12/2022



No aprobados para CEC

# Eficacia

## Cosibelimab

*anti-PD-L1*

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%

*Sólo cohorte metastásica*

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

# Inmunoterapia en CEC

## *Contraindicaciones*

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



# Receptores de un trasplante de órgano sólido



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

Rechazo agudo: 10-65%  
RR similares (algo inferiores....)  
→ segunda/tercera línea de tto

*Casos de difícil manejo: CEC metastásico en RTOS*

# Receptores de un trasplante de órgano sólido



Varón 73 años, RTR, Carcinoma sarcomatoide metastásico






# Receptores de un trasplante de órgano sólido



Unresectable or metastatic

cSCC

General population

Kidney transplant recipients 

1<sup>st</sup> line: Cemiplimab or pembrolizumab

2<sup>nd</sup> line: Chemotherapy or antiEGFR



## CECla o m en paciente RTR

Conversión a mTORi 4-6 ng/ml  
(7-10 días previo inicio IT)



Cemiplimab 350  
mg Q3W

+  
Prednisona  
40 mg d -1 a 3  
20 mg d 4 a 6  
10 mg d 10 a 20

**Criterio de Valoración:** tasa de rechazo renal

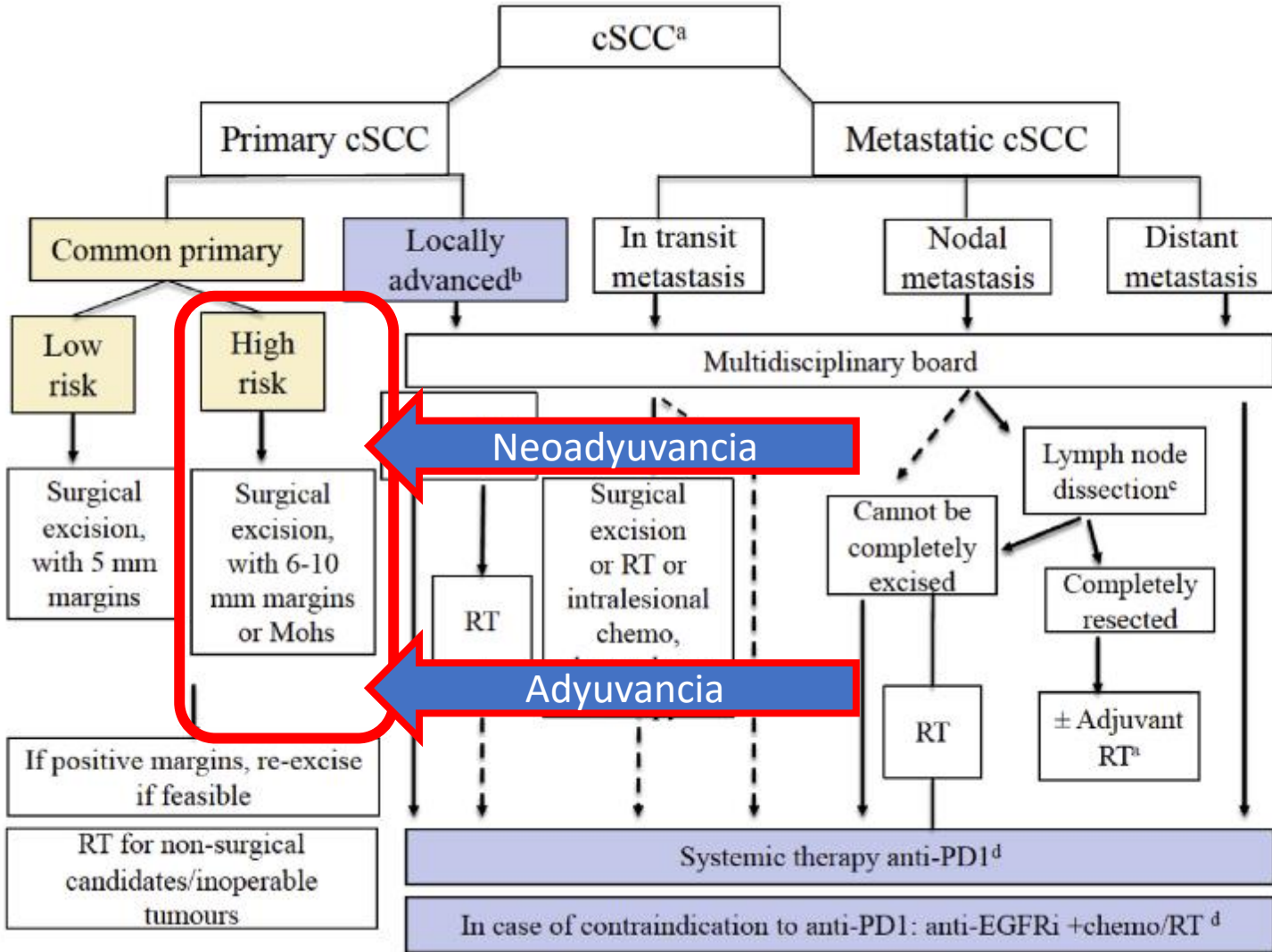
CONTRAC-1	CECla o m (n= 12) Cemiplimab 350 mg Q3W
Nº Rechazos	0
Mediana DOR	11,4 meses (4.9-29.7)
ORR	5/11 (45,5%) 3 CR, 2 PR
SAE	5/12
Interrupción de tto por EA	1
Muertes por EA	0

# Eficacia

## Cemiplimab para RTR con CECa



# Inmunoterapia en CEC



# Neoadyuvancia en CEC



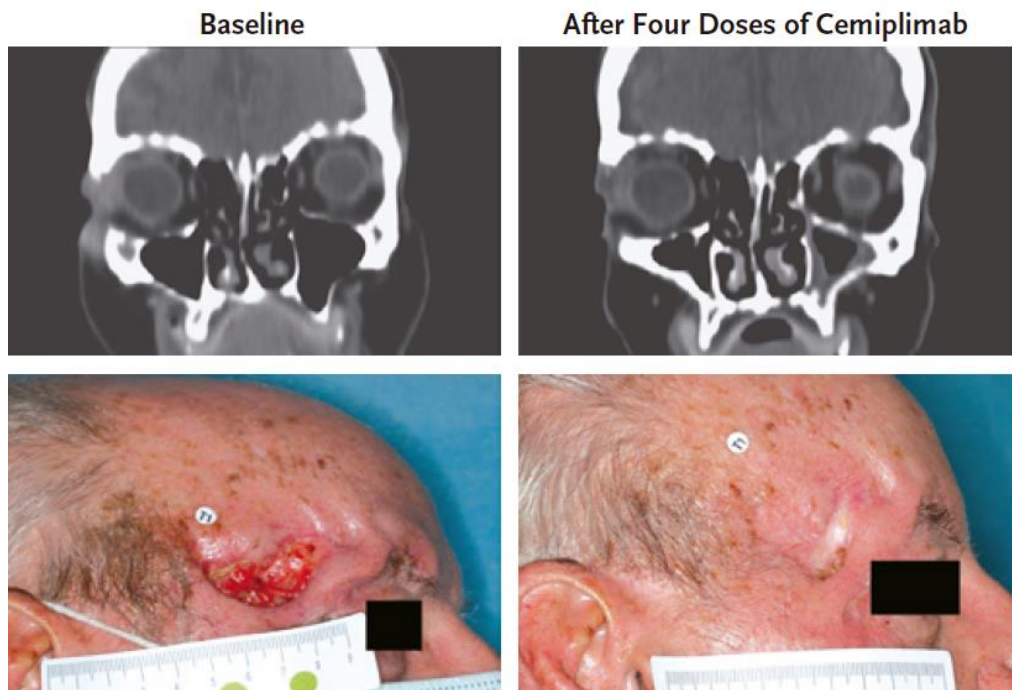
**CEC Estadio II-IV  
resecables**

**Definición:** *Tratamiento que precede el tratamiento principal de un tumor primario (normalmente, cirugía)*

**Objetivo ppal:** *Reducir el tamaño tumoral y tratar las posibles metástasis.*

- *Hacer la cirugía más sencilla*
- *Permitir la resección quirúrgica en casos borderline*
- *Garantizar resección R0*
- *Reducir consecuencias funcionales de cirugías extensas*
- *Mejorar el control loco-regional*
- *Minimizar la necesidad de RT adyuvante*
- *Incrementar la Supervivencia global*

Stage T4 Tumor Involving the Right Periorbital Area



# Neoadyuvancia Cemiplimab



**CEC Estadio II-IV  
resecables**

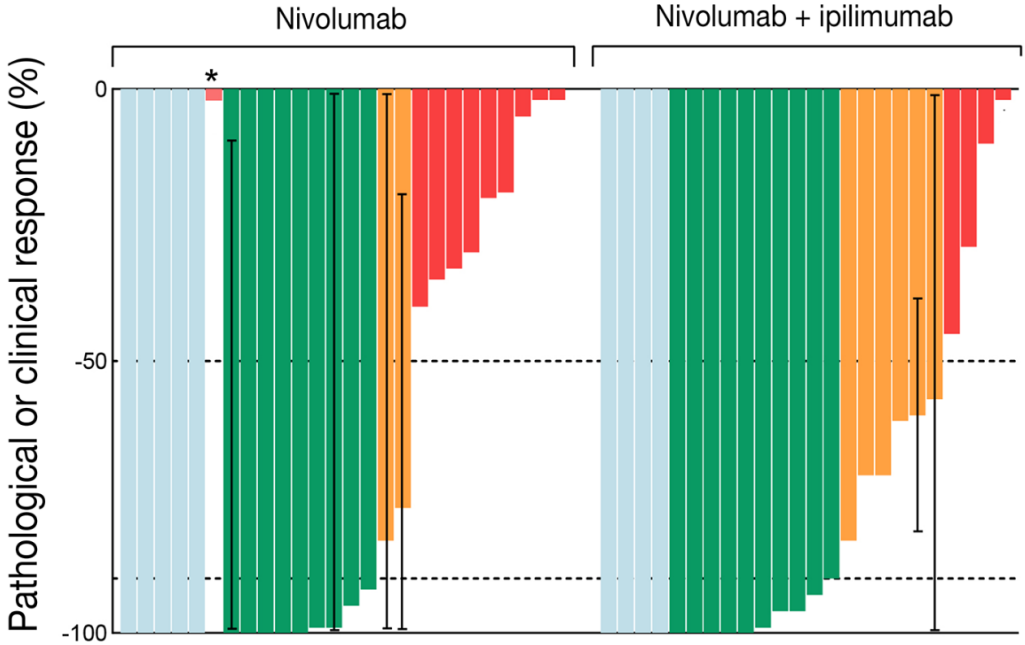
<b>NCT04154943</b>	<b>CEC resecables Est II-IV (n=79)</b>
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	64,7%
Respuesta completa patológica (pCR)	51% (CI 95%: 39-62)
Respuesta mayor patológica (pMR)	13% (CI 95%: 6-22)
Respuesta completa radiológica (rCR)	6,3%

\*18% AE G>3

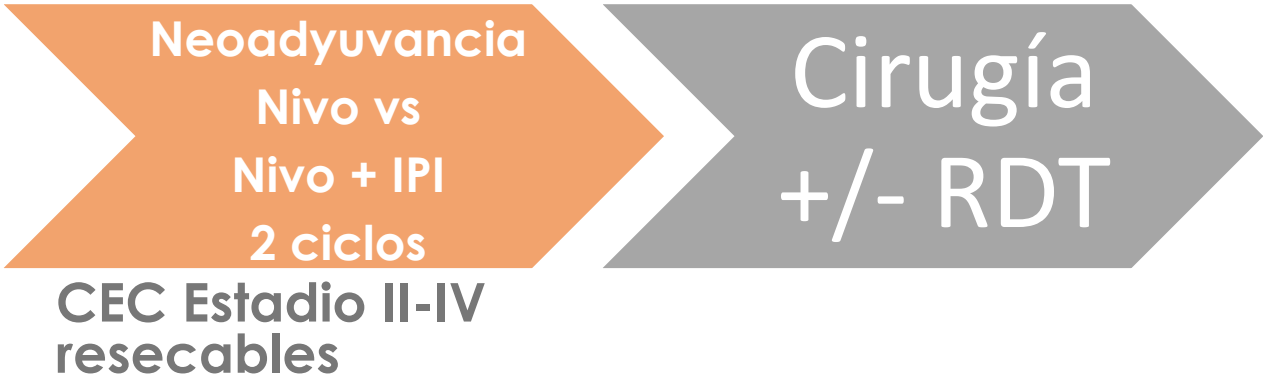
No nuevas alertas de seguridad

Cirugía funcionalmente conservadora

# Neoadyuvancia Nivolumab +/- Ipilimumab



\*9 pacientes rechazaron cirugía tras el tto → 100% SLP a los 18 meses



MATISSE (n=50)	CEC resecables	CEC resecables
	Est II-IV NIVO	Est II-IV NIVO + IPI
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	54%	58%

*Casos de difícil manejo: neoadyuvancia?*

# Neoadyuvancia en CEC



¿Es resecable? SI, ¿podría beneficiarse de la neoadyuvancia?

*Casos de difícil manejo: neoadyuvancia?*

# Neoadyuvancia En CEC



¿Es resecable? SI, podría beneficiarse de la neoadyuvancia?

# Adyuvancia en CEC



**CEC de alto riesgo  
resecado**

**Definición:** *Tratamiento complementario que se administra después del tratamiento principal de un tumor primario (normalmente, cirugía)*

**Objetivo ppal:** *Eliminar restos celulares y prevenir la recurrencia*

- *Mejorar el control loco-regional*
- *Reducir el riesgo de recurrencia*
- *Incrementar la Supervivencia global*



# Adyuvancia Cemiplimab o Pembrolizumab



CEC de alto riesgo  
resecado

## ***CECAR definido como:***

- *CEC con afectación nodal*
- *CEC con afectación ósea*
- *CEC con IPN múltiple*
- *CEC con múltiples FR*

## C-POST

**Cemiplimab**  
350 mg Q3W x 12 sem  
700 mg Q6W x 36 sem

Vs  
placebo

**KEYNOTE-630**

**Endpoint: DFS**

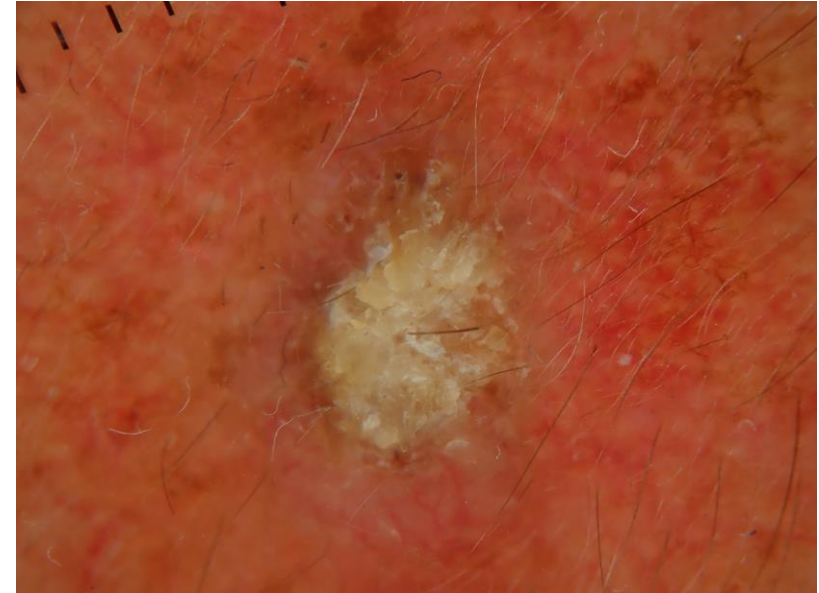
**Pembrolizumab**  
400 mg Q6W x 9 ciclos

Vs  
placebo

**Endpoint: RFS**

**Casos de difícil manejo: adyuvancia**

# Adyuvancia Pembrolizumab



**Varón 77 años,  
SCC G2, Prof 4 mm, IPN +++ (0.3 mm en TCSC)  
AJCC 8: T3; Salamanca: T3b; BWH: T2a**

Casos de difícil manejo: adyuvancia

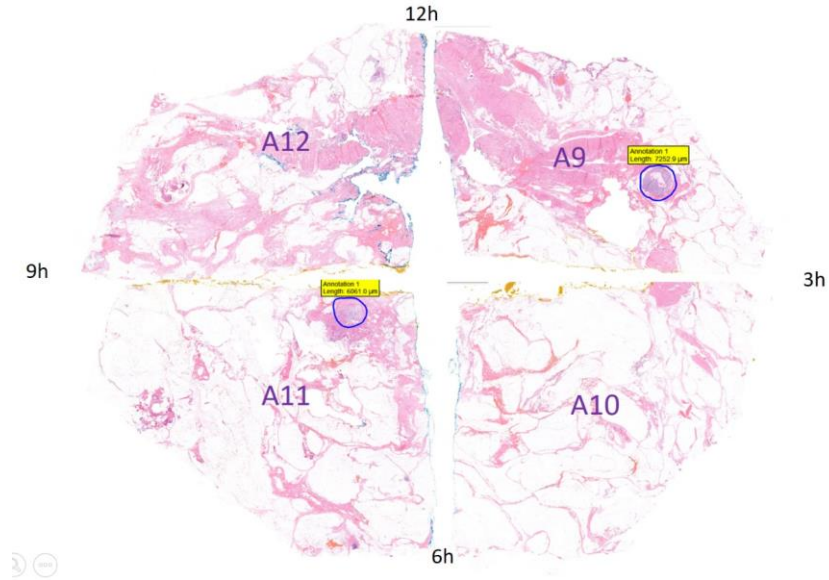
# Adyuvancia Pembrolizumab

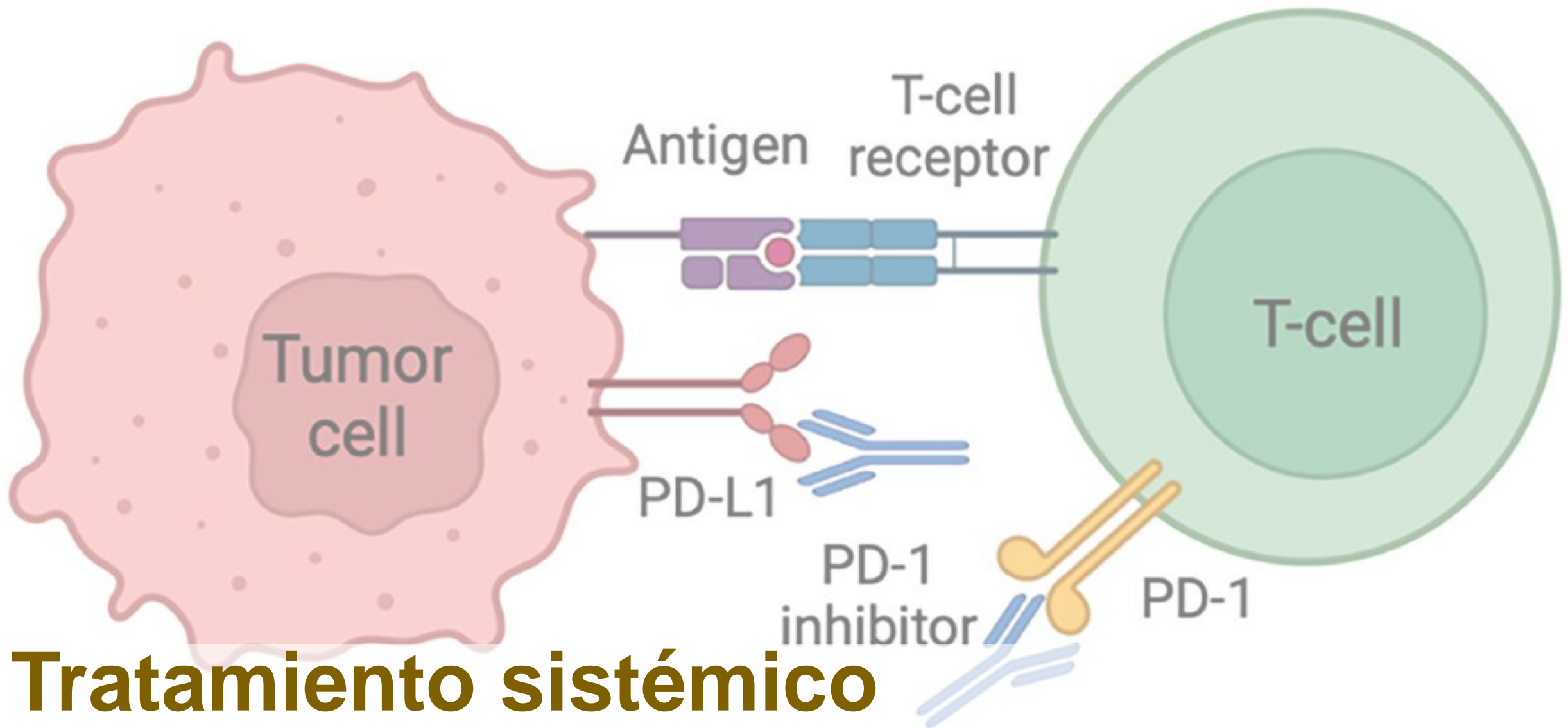


CEC G2 factores de riesgo:

- 1. Tamaño: 25 mm
- 2. Profundidad: músculo
- 3. IPN+ (0.3 mm)
- 4. Recurrencia local

**C. Mohs + RDTa + Pembrolizumab 9 c**





**Tratamiento sistémico**

*CEC → Terapia intralesional con IT*

# Terapia intralesional: Cemiplimab



**CEC 1-2 cm recurrente**

- *Escalada de dosis*
- *No observación de toxicidad limitante de dosis*
- *EA grado 3 → elevación AST/ALT y hipocaliemia*

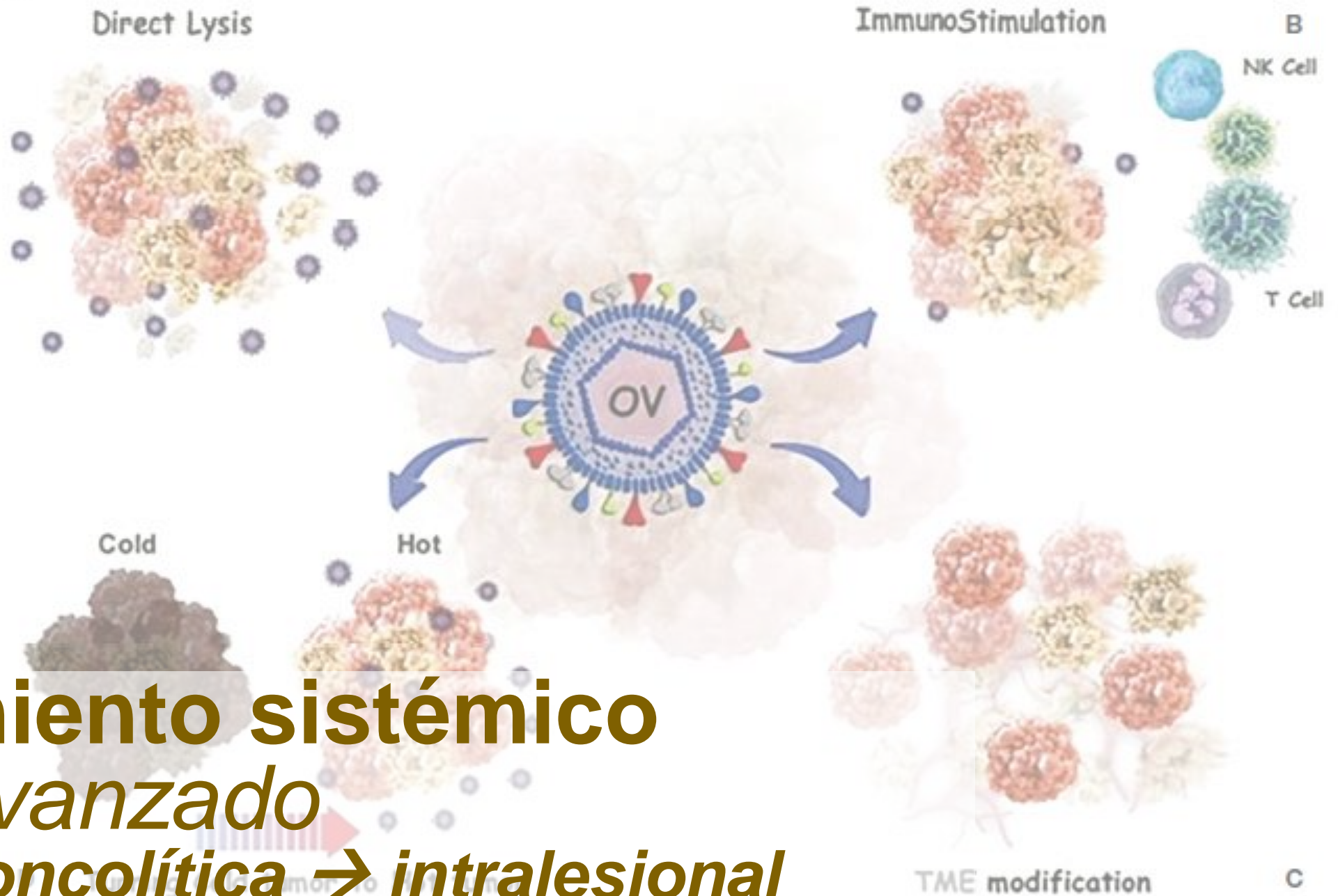
<b>NCT03889912 (n=14)</b>	<b>CEC 1-2 cm recurrente</b>
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	77%
Respuesta completa patológica (pCR)	76%

*Casos de difícil manejo: CEC, RTR cirugía mutilante. Cemiplimab il?*

# Terapia intralesional: Cemiplimab



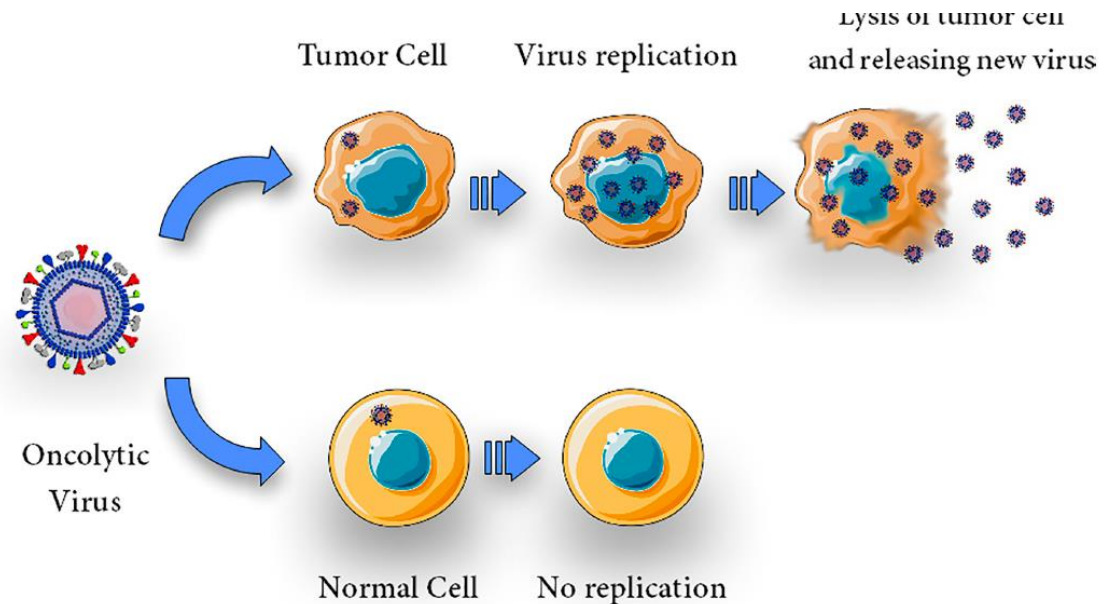
Varón 56 años. >45 CEC  
2024: CEC G2, infiltra cartílago, IPN+++



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

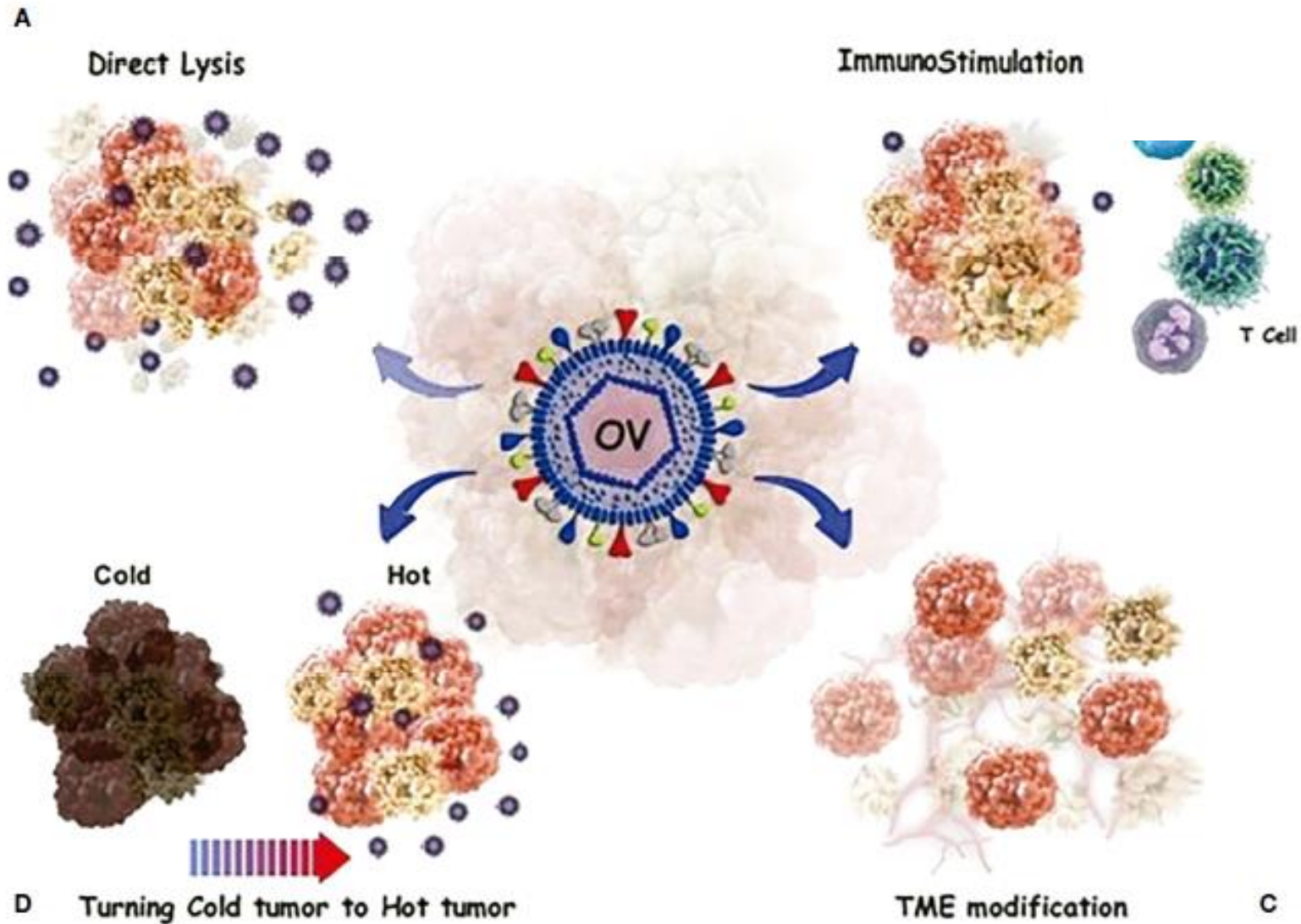
# Terapia Oncolítica

*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 + Cemiplimab vs Cemiplimab 2:1

¡Mayor RC y más rápida y mayor DOR!

CERPASS (fase I/II)	CECla o m (naive) (n=211) RP1 + Cem vs Cem
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	53% vs 52% (p=.069)
Respuesta completa (RC)	38,1% vs 25% (p=.04) LA: 48% vs 23%
Duración mediana de Respuesta (DOR)	HR 0.45



EA: fatiga, náuseas, pirèxia, escalofrios, diarrea, prurito. Y Sd.  
Pseudogripal (G1/2), G3 16%

No alcanzó ninguno de los criterios de valoración iniciales (RC y TRO)



# Terapia oncolítica:

RP1 + Cemiplimab  
VS  
Cemiplimab  
2:1





Fase A



Fase B



# Terapia oncolítica: RP1 + RTOS o Enf Hematológica

**Criterio de valoración:** Determinar eficacia (TRO) y seguridad de la administracion aislada de RP1 en tumores cutáneos (CEC) de RTOS

ARTACUS (fase I/II)	CECla o m (n=65)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	34,8%

- *No evidencia de rechazo del órgano trasplantado*
- *Buena tolerancia, perfil de Seguridad similar a pacientes no-IS*





# Conclusiones

# Conclusiones

- El CEC es un tumor con una elevada carga mutacional, lo que lo convierte en una excelente diana para la inmunoterapia.
- La **Inmunoterapia** ya está aprobada para el tratamiento del *CEC localmente avanzado y metastásico* (TRO 40-60% y larga DOR), con un perfil de seguridad aceptable y con evidencia también en paciente inmunosuprimidos.
- Ya disponemos de evidencia de un EC fase 2 mostrando eficacia de la IT en **neoadyuvancia** para el *CEC resecable*.
- El papel de la IT como **adyuvancia** en *CEC de alto riesgo* aun está en estudio con 2 EC fase 2.
- Aproximadamente la *mitad de los tumores presentan resistencia a la IT*, por lo que se están desarrollando nuevas terapias → coadyuvancia (virus oncolíticos), combinaciones...



Salut/





# Inmunoterapia en dermatología

V EDICIÓN

*Muchas gracias por su atención.*

*Carla.Ferrandiz@vallhebron.cat*

**Organizado por**



**Con la colaboración de**

