

# Cemiplimab (Libtayo<sup>®</sup>) en carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado.

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°15

Fecha de realización: 29 de Marzo de 2023

Fecha de última actualización: 31 de Marzo de 2023



Ministerio de Salud  
Argentina

## CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de cemiplimab en adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos a tratamiento curativo se basa en un único ensayo clínico no aleatorizado. Este estudio mostraría que en aquellos pacientes que utilizaron cemiplimab las tasas de respuesta serían cercanas al 46,1% y que el 17,% de los participantes experimentarían eventos adversos severos al mediano plazo. La seguridad y eficacia frente a otras opciones disponibles no puede ser establecida debido a que no se encontraron estudios comparativos.

Las recomendaciones relevadas lo mencionan como una opción terapéutica más para el tratamiento en pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente otro inhibidor de puntos de control. Su comercialización en la indicación evaluada se encuentra autorizada por las agencias regulatorias de los Estados Unidos y Europa; sin embargo, en Reino Unido y Canadá su cobertura se haya limitada a un acuerdo de comercialización con un descuento en el precio de venta.

Utilizando precios de referencia internacionales el costo de adquisición para un ciclo de tratamiento oscilaría de los 5.500 a 10.000 dólares.

# GRUPO DE TRABAJO

**Autor:** González Lucas; Donato Manuel.

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso es el segundo tumor de piel más frecuente y el responsable de al menos el 20 % de las muertes asociadas al cáncer cutáneo. Junto a las neoplasias malignas de células basales son conocidos colectivamente como cánceres de piel no melanocíticos o carcinomas de queratinocitos.<sup>1-3</sup> Varios factores de riesgo están asociados con su desarrollo sin embargo el carcinógeno ambiental más reconocido es la luz solar. Afecta principalmente a personas de edad avanzada debido a la acumulación del daño solar o de la exposición a carcinógenos, así como también en poblaciones específicas como los inmunodeprimidos.<sup>1-3</sup>

En estadios tempranos los objetivos principales del tratamiento del cáncer de piel de células escamosas son la extirpación completa del tumor y la preservación máxima de la función y la estética. Generalmente tienen un buen pronóstico, con una supervivencia mayor del 90% a los 5 años.<sup>1-3</sup> Sin embargo, hasta un 4-6 % de los pacientes presentarán recidivas locorregionales y metástasis a distancia, con supervivencias a 10 años del 20% en el caso de la enfermedad locorregional avanzada y menor del 10% en el de la enfermedad metastásica.<sup>1-3</sup> En estos pacientes la radioterapia puede indicarse en tumores no resecables o en aquellas personas que no sean operables. El tratamiento sistémico se reserva para los casos que no pueden tratarse con intención curativa ni mediante cirugía y/o radioterapia debido a una extensa diseminación local y/o regional o ante la existencia de metástasis distantes. Dentro de las opciones se encuentran el uso de inhibidores del punto de control inmunitario (ej. pembrolizumab), el uso de quimioterapia sistémica (ej. carboplatino más paclitaxel) o inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ej. cetuximab).<sup>1-3</sup>

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de cemiplimab en pacientes con diagnóstico de carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado.

## TECNOLOGÍA

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal humanizado (tipo IgG4) que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, involucrado en el control de las respuestas inmunitarias. El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T.<sup>4,5</sup>

Desde 2019 se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para ser utilizado como agente único en el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía o radioterapia.<sup>4,5</sup> Es comercializado bajo el nombre Libtayo® en ampollas conteniendo 350 mg. La dosis de inicio recomendada es de 350 mg administrados por vía endovenosa cada 21 días. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de efectos adversos inaceptables.<sup>4,5</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de cemiplimab en pacientes con diagnóstico de carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 27 de marzo de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (cemiplimab [Supplementary Concept] OR cemiplimab [tiab] OR REGN2810 [tiab]) AND ("Carcinoma, Squamous Cell" [MESH] OR "Squamous Carcinoma" [tiab]).

## EVIDENCIA CLÍNICA

Rischin y col. publicaron en el año 2021 los resultados de un ensayo clínico abierto y no aleatorizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad cemiplimab en adultos con diagnóstico de carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía o radioterapia (estudio de fase II denominado R2810-ONC-1540; NCT02760498).<sup>6</sup> Fueron excluidos aquellos pacientes enfermedad autoinmune que requirió tratamiento sistémico con agentes inmunosupresores en los últimos 5 años; historia de trasplante de órgano sólido; tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1 entre otras situaciones clínicas. El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (TRO), evaluada mediante una revisión central independiente. Los pacientes fueron enrolados en tres cohortes: pacientes con enfermedad metastásica (cohortes 1 y 3) o localmente avanzada (cohorte 2). Las cohortes 1 y 2 recibieron cemiplimab a una dosis de 3 mg/kg cada dos semanas, mientras que la cohorte 3 lo recibió 350 mg cada tres semanas.

Un total de 193 pacientes con una mediana de edad de 72,0 años (rango: 38–96) fueron enrolados. La mayoría de los pacientes eran hombres (n=161, 83,4 %), y el sitio primario de localización fue la cabeza o el cuello (n=131, 67,9 %). El 59,6% (115/193) de los pacientes tenían enfermedad metastásica y la restante enfermedad localmente avanzada (78/193). El 33,7% de los pacientes habían recibido al menos un tratamiento sistémico previo.

Luego de una mediana de duración del seguimiento fue de 15,7 meses (rango: 0,6–36,1) entre todos los pacientes la sobrevida libre de progresión estimada fue de 18,4 meses (IC 95%: 10,3 - 24,3), siendo la tasa a los 24 meses fue del 44,2 % (IC 95 %: 36,1 - 52,1). La probabilidad de

sobrevida global a los 24 meses fue del 73,3 % (IC 95 %: 66,1 - 79,2). La mediana de sobrevida global no se había alcanzado al momento del análisis. La TRO fue del 46,1 % (IC 95%: 38,9 - 53,4), siendo en el 16,1% de los casos una tasa de respuesta completa. Entre los respondedores, la proporción estimada de pacientes con respuesta sostenida a los 12 meses fue del 87,8 % (IC 95 %: 78,5 - 93,3). El 17,1% de los pacientes reportaron eventos adversos severos (grado 3-4) relacionados con el tratamiento siendo las más comúnmente reportadas neumonitis (n=5, 2,6%), hepatitis autoinmune (n=3, 1,6%), anemia, colitis y diarrea (todas n=2, 1,0%).

## COSTOS

Los precios internacionales de referencia relevados para una ampolla 350 mg de cemiplimab es de USD 10.128,46 para los Estados Unidos, de GBP 4.650 sin impuestos para Reino Unido, de AUD 7.520 para Australia y de CAD 8.200 para Canadá.<sup>7-10</sup> A una dosis de 350mg cada 21 días, el costo anual del tratamiento oscilaría aproximadamente entre ARS 20.809.176 a 36.371.236 ARS.<sup>11</sup>

Se analizaron dos evaluaciones económicas del uso de cemiplimab en la indicación descripta anteriormente.<sup>12,13</sup> Ninguna de ellas hace referencia al impacto presupuestario o la costo-efectividad de la utilización de cemiplimab en este grupo de pacientes en Argentina y otros países de la región. Konidaris, y cols. publicaron en el año 2021 un análisis de costo-efectividad de cemiplimab en los Estados Unidos.<sup>12</sup> Se utilizó como umbral hipotético el de USD 150.000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) y el costo considerado del cemiplimab fue de USD 9.100 por ampolla de 350mg, mientras que el costo del estándar de cuidado contra el que fue comparado fue de USD 13.433. El mismo incluyó un mix de tratamientos farmacológicos que incluyeron el uso de cetuximab, erlotinib, y gefitinib. El análisis del caso base mostró una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de cemiplimab de USD 99.447 por AVAC. La probabilidad de que cemiplimab sea costo-efectivo frente a estándar de cuidado fue del 90%. Posteriormente el mismo autor un análisis de costo-efectividad de cemiplimab versus pembrolizumab.<sup>13</sup> El análisis del caso base mostró una RCEI de cemiplimab de USD 130.329 por AVAC y la probabilidad de que cemiplimab sea costo-efectivo frente a pembrolizumab fue del 71%. Ambos estudios fueron financiados por el productor de la tecnología (Regeneron Pharmaceuticals / Sanofi).

## RECOMENDACIONES

Las guías de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) menciona al cemiplimab junto al pembrolizumab como opciones de tratamiento pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía o radioterapia con intención curativa. También menciona como opciones la combinación de carboplatino + paclitaxel, e inhibidores del receptor del factor de

crecimiento epidérmico (p. ej., cetuximab, panitumumab, gefinitib, dacomitinib, erlotinib), capecitabina, cisplatino ± 5-FU y carboplatino si los pacientes no son elegibles o han progresado con los inhibidores de puntos de control.<sup>3</sup> La valoración del beneficio clínico según la escala de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés European Society for Medical Oncology) fue de 4 puntos sobre 5.<sup>14</sup>

En Argentina, la Asociación de Oncología Clínica (AAOC) en sus recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico menciona su uso dentro de las opciones terapéuticas aclarando que aún no se encuentra disponible en nuestro país.<sup>15</sup>

La guía de recomendaciones de la Asociación Británica de Dermatólogos (BAD, su sigla del inglés *British Association of Dermatologists*) recomienda el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario en personas localmente avanzado donde la cirugía curativa o la radioterapia no son razonables, o aquellos con estadios metastásicos.<sup>2</sup>

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) y Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomienda el uso de cemiplimab en el contexto clínico detallado solo si la empresa proporciona un descuento sobre el precio de lista a través de un acuerdo comercial.<sup>7,8,16</sup>

## REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de Evaluación de Fármacos: Cemiplimab para carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico. Accessed April 4, 2023. <https://seom.org/otros-servicios/noticias/207622-informe-seom-de-evaluacion-de-farmacos-cemiplimab-para-carcinoma-cutaneo-de-celulas-escamosas-metastasico>
2. Keohane SG, Botting J, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(3):401-414. doi:10.1111/BJD.19621
3. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines: Squamous Cell Skin Cancer (Version 1.2023)*.; 2023. Accessed March 26, 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/squamous.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf)
4. U.S. Food and Drug Administration. LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc). Accessed March 26, 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761097s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761097s014lbl.pdf)
5. European Medicines Agency. Libtayo | cemiplimab. Accessed March 26, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
6. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(8). doi:10.1136/JITC-2021-002757
7. National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA802]. Accessed March 26, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta802>
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Final Economic Guidance Report Cemiplimab (Libtayo) for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Published online 2020. Accessed March 26, 2023. [www.cadth.ca/pcodr](http://www.cadth.ca/pcodr)
9. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). CEMIPLIMAB . Accessed March 26, 2023. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13135H-13152F-13153G-13159N-13160P-13161Q-13162R-13169D>
10. Drugs.com. Libtayo Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance. Accessed April 9, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/libtayo>
11. Banco Central de la República Argentina. Publicaciones y Estadísticas Cambiarias: Cotizaciones por fecha. Accessed April 9, 2023. [https://www.bcra.gob.ar/publicacionesestadisticas/Cotizaciones\\_por\\_fecha\\_2.asp](https://www.bcra.gob.ar/publicacionesestadisticas/Cotizaciones_por_fecha_2.asp)
12. Konidaris G, Paul E, Kuznik A, et al. Assessing the Value of Cemiplimab for Adults With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health*. 2021;24(3):377-387. doi:10.1016/j.jval.2020.09.014
13. Paul E, Konidaris G, Cope S, et al. Cost-effectiveness analysis of cemiplimab vs pembrolizumab for treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(11):1513-1525. doi:10.18553/JMCP.2021.21164

14. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards: Cemiplimab (scorecard 360-1). Accessed March 26, 2023. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-360-1>
15. Asociación Argentina de Oncología Clínica. Recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico 2022 – 2023. Accessed April 9, 2023. <https://www.aaoc.org.ar/guias-aaoc/>
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Final Recommendation for Cemiplimab (Libtayo) for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Published online 2019.

*primero  
la gente*



[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)