

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-452/V1/18052026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) con alto riesgo de recurrencia tras cirugía y radioterapia

Fecha de publicación: 18 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

## Índice

Introducción .....	1
Cemiplimab (Libtayo®) .....	3
Farmacología .....	4
Eficacia.....	4
Diseño del estudio .....	4
Resultados .....	6
Seguridad.....	8
Discusión .....	9
Conclusión .....	11
Grupo de expertos .....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	15

## Introducción

El carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) constituye la segunda neoplasia maligna cutánea más frecuente tras el carcinoma basocelular, representando aproximadamente el 20 % de los cánceres cutáneos malignos en poblaciones caucásicas (1). Se trata de un tumor maligno derivado de los queratinocitos de la epidermis con capacidad de invasión local, extensión perineural y diseminación linfática y hematógena, cuya incidencia ha experimentado un incremento sostenido en las últimas décadas en todo el mundo (2,3).

A nivel mundial, se ha estimado una incidencia anual aproximada de 2,4 millones de casos, si bien esta cifra debe interpretarse con cautela dado que el cáncer cutáneo no melanoma es excluido habitualmente de numerosos registros poblacionales de cáncer (2,3). La incidencia muestra una marcada variabilidad geográfica, condicionada fundamentalmente por la intensidad de la radiación ultravioleta ambiental y el predominio de fototipos cutáneos claros en la población. En Europa occidental se han estimado tasas estandarizadas por edad en torno a 6,9 casos por 100.000



personas-año, mientras que en Australia y Nueva Zelanda alcanzan aproximadamente 249,7 por 100.000 personas-año, siendo estas las más elevadas registradas a nivel global (2,3). En España, una revisión sistemática y metaanálisis de 32 estudios epidemiológicos estimó una incidencia cruda de 38,16 casos por 100.000 personas-año (IC95%: 29,82–46,49), cifra que debe considerarse una subestimación del valor real dadas las limitaciones metodológicas inherentes a los sistemas de registro empleados (4).

Desde el punto de vista etiopatogénico, el CCCE surge como consecuencia de la acumulación de daño genotóxico inducido fundamentalmente por la radiación ultravioleta, que provoca mutaciones características en genes supresores tumorales, principalmente TP53, y una elevada carga mutacional global que condiciona tanto el comportamiento clínico del tumor como su sensibilidad a la inmunoterapia (1,3). Los principales factores de riesgo individuales son la edad avanzada, el sexo masculino, el fototipo cutáneo claro, la exposición crónica acumulada a radiación ultravioleta solar o artificial, la inmunosupresión crónica —con especial relevancia en receptores de trasplante de órgano sólido, en quienes la incidencia puede ser hasta 100 veces superior a la de la población general, y en pacientes con leucemia linfocítica crónica—, determinadas genodermatosis como el xeroderma pigmentoso, la exposición a carcinógenos químicos como el arsénico o los hidrocarburos policíclicos aromáticos, y la presencia de lesiones precursoras como la queratosis actínica o la enfermedad de Bowen (1,3).

Clínicamente, el CCCE se presenta con mayor frecuencia en áreas fotoexpuestas, siendo la cabeza y el cuello la localización predominante. Las lesiones iniciales suelen manifestarse como pápulas o placas hiperqueratósicas, costrosas o verrucosas, a menudo sobre piel dañada actínicamente. Los tumores invasivos pueden adoptar una morfología nodular, ulcerada o infiltrativa, y los pobremente diferenciados tienden a presentarse como lesiones eritematosas no queratósicas con mayor tendencia a la ulceración y a la invasión profunda (1). La extensión perineural, cuando está presente, puede asociarse a síntomas neurológicos locales como dolor, parestesias o parálisis, y constituye uno de los principales determinantes pronósticos de alto riesgo (1,3).

El potencial metastásico global del CCCE es bajo, estimado entre el 2 % y el 5 %, aunque en subgrupos de alto riesgo puede superar el 20-30 % (1). La diseminación sigue predominantemente una vía linfática regional, con afectación inicial de los ganglios del territorio de drenaje y posterior diseminación a distancia. La enfermedad metastásica se asocia a un pronóstico desfavorable, con supervivencias históricamente inferiores a dos años en la era previa a la inmunoterapia (1). La estratificación del riesgo de recurrencia y metástasis es esencial en la práctica clínica y se basa en criterios clínico-patológicos bien establecidos que incluyen, entre otros, el diámetro tumoral superior a 20 mm, la localización en labio u oreja, la invasión más allá de la grasa subcutánea, el grosor de Breslow superior a 2 mm, la invasión perineural, la pobre diferenciación histológica, la afectación ganglionar y la presencia de extensión extracapsular (1,3,5,6). La mayoría de las recurrencias en pacientes de alto riesgo se producen dentro de los tres primeros años tras el tratamiento primario (5,6).

Para los pacientes con CCCE de muy alto riesgo, definidos a partir de la literatura y de la consulta con expertos clínicos, y cuya caracterización ha sido validada en los ensayos POST/TROG 05.01 y C-POST, se han establecido dos categorías de criterios de riesgo (7,9). Las características ganglionares o nodales comprenden: la extensión extracapsular con al menos un ganglio afecto de diámetro igual o superior a 20 mm en el informe de anatomía patológica, y/o la presencia de tres o más ganglios linfáticos positivos, independientemente de la existencia de extensión extracapsular. Las características no ganglionares incluyen: la presencia de metástasis en tránsito, definidas como metástasis cutáneas o subcutáneas localizadas a más de 2 cm de la lesión primaria sin superar la cuenca ganglionar regional; el tumor T4 con invasión de hueso cortical; la invasión perineural de nervios nominados con afectación clínica y/o radiológica documentada; y el CCCE localmente recurrente con al menos una característica adicional de mal pronóstico. La presencia de una o más de estas características, en el contexto de un paciente que ha recibido cirugía con intención curativa y radioterapia adyuvante postoperatoria, define la población en la que se enmarca la indicación objeto del presente informe.

El objetivo principal del tratamiento es la erradicación completa del tumor con intención curativa, preservando en la medida de lo posible la función y la estética. La cirugía constituye el pilar terapéutico fundamental, con tasas de curación

cercanas al 95 % en enfermedad localizada de bajo riesgo (1,7). La guía europea interdisciplinar EADO/EDF/ESTRO/EORTC de 2023 establece un abordaje escalonado basado en el riesgo tumoral, con recomendación de márgenes quirúrgicos de aproximadamente 5 mm para tumores de bajo riesgo y de 6-10 mm o cirugía micrográficamente controlada —técnica de Mohs— para tumores de alto riesgo, junto con re-escisión cuando los márgenes sean positivos y sea técnicamente factible (8). La radioterapia, tanto como tratamiento primario en pacientes no candidatos a cirugía como en el contexto adyuvante postoperatorio en casos seleccionados de alto riesgo, constituye una herramienta terapéutica establecida en el manejo del CCCE (8). En pacientes con enfermedad metastásica ganglionar, la linfadenectomía con o sin radioterapia adyuvante forma parte del manejo estándar según las características anatomopatológicas (8). En enfermedad localmente avanzada o metastásica no candidata a tratamiento curativo con cirugía o radioterapia, el tratamiento sistémico de referencia en la Unión Europea es la inmunoterapia con inhibidores del eje PD-1, siendo cemiplimab el único fármaco con indicación aprobada en ficha técnica en este escenario en la fecha de corte del presente informe (8,9).

En el contexto adyuvante, hasta fechas recientes no existía ningún tratamiento sistémico con beneficio demostrado en ensayos aleatorizados ni con indicación regulatoria aprobada, lo que representaba una necesidad médica relevante no cubierta en una población con elevado riesgo de recurrencia (3,9). El ensayo fase III POST/TROG 05.01 evaluó la adición de carboplatino concomitante a radioterapia adyuvante frente a radioterapia sola en pacientes con CCCE de alto riesgo, sin demostrar mejoras estadísticamente significativas en supervivencia libre de recurrencia locorregional, por lo que la quimioterapia adyuvante no forma parte del estándar de tratamiento (10). El ensayo fase III KEYNOTE-630 investigó pembrolizumab adyuvante frente a placebo en 450 pacientes con CCCE de alto riesgo tras cirugía y radioterapia. El estudio fue detenido tras un análisis intermedio de futilidad preespecificado al no demostrarse beneficio en el objetivo primario de supervivencia libre de recurrencia, por lo que pembrolizumab no dispone de indicación aprobada en adyuvancia ni se considera una alternativa terapéutica establecida en este escenario (11). Cemiplimab ha demostrado un beneficio clínico estadísticamente significativo y clínicamente relevante en supervivencia libre de enfermedad en el ensayo fase III C-POST, lo que ha sustentado su aprobación por la Comisión Europea en noviembre de 2025 como primer y único tratamiento sistémico adyuvante autorizado en la Unión Europea para pacientes adultos con CCCE de alto riesgo de recurrencia tras cirugía y radioterapia (9). La eficacia y seguridad de cemiplimab en este contexto se analizan en detalle en las secciones correspondientes del presente informe.

Las opciones terapéuticas disponibles en la práctica clínica para la población objeto de este informe incluyen la vigilancia activa con seguimiento clínico-radiológico tras tratamiento local estándar y la radioterapia adyuvante postoperatoria cuando está indicada según criterios de riesgo.

La quimiorradioterapia adyuvante con carboplatino concomitante se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados sin demostrar beneficio clínico y no dispone de indicación aprobada en esta situación (10).

El uso de pembrolizumab en adyuvancia tampoco ha demostrado eficacia en el ensayo aleatorizado de fase III disponible (KEYNOTE-630), que fue detenido por futilidad, y carece de indicación aprobada en este contexto (11). En la enfermedad localmente avanzada o metastásica no candidata a tratamiento local curativo, se han utilizado anticuerpos dirigidos frente a EGFR, aunque su uso en carcinoma cutáneo de células escamosas es fuera de indicación autorizada y actualmente ha sido en gran medida desplazado por la inmunoterapia anti-PD-1.

## Cemiplimab (Libtayo®)

Cemiplimab (Libtayo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) con alto riesgo de recurrencia después de la cirugía y radioterapia. Esta indicación fue autorizada mediante variación tipo II de la autorización de comercialización, con opinión favorable del CHMP de 16 de octubre de 2025, sobre la base de los resultados del estudio pivotal C-POST (3).

Otras indicaciones autorizadas, que no son objeto de este informe, son: el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con CCCE metastásico o localmente avanzado no candidatos a cirugía curativa o radiación curativa; el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico tras progresión o intolerancia a un inhibidor de la vía Hedgehog; el tratamiento de primera línea del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con expresión de PD-L1 ( $\geq 50\%$  en monoterapia,  $\geq 1\%$  en combinación con quimioterapia basada en platino), sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1; y el tratamiento del cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico (9).

Se presenta en forma de concentrado estéril de cemiplimab 50 mg/ml para solución para perfusión (viales de 350 mg/7 ml). La dosis recomendada de cemiplimab en el tratamiento adyuvante del CCCE de alto riesgo, administrada como perfusión intravenosa durante 30 minutos, es de 350 mg cada 3 semanas (c3s) durante 12 semanas, seguido de 700 mg cada 6 semanas (c6s); o bien 350 mg c3s de forma continuada. No se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión. El tratamiento puede continuarse hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 48 semanas de tratamiento total. No se recomiendan reducciones de dosis. Puede ser necesario el retraso de la dosis o la interrupción del tratamiento en función de la seguridad y la tolerabilidad individual (9).

## Farmacología

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La unión de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan mediante células presentadoras de antígeno y pueden expresarse mediante células tumorales u otras células en el microentorno tumoral, da como resultado la inhibición de la función de las células T, como la proliferación, la secreción de citocinas y la actividad citotóxica. Cemiplimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (9,12).

Cemiplimab se administra por vía intravenosa. El aclaramiento es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas. La semivida de eliminación en estado estacionario es de 22 días y el volumen de distribución en estado estacionario es de 5,9 litros. En el estudio C-POST, la farmacocinética de cemiplimab en pacientes con CCCE de alto riesgo fue similar a la observada en pacientes con CCCE avanzado (13). Las simulaciones farmacocinéticas poblacionales confirmaron que la pauta extendida (350 mg c3s seguido de 700 mg c6s) proporciona una exposición media ( $AUC_{ee}$ ) equivalente a la pauta estándar de 350 mg c3s, con una  $C_{min,ee}$  un 20,8 % inferior y una  $C_{máx,ee}$  un 51,3 % superior. La ausencia de relaciones significativas entre exposición y eficacia o entre exposición y seguridad en el rango de dosis evaluado respaldó la decisión de no realizar análisis formales de exposición-respuesta para la indicación adyuvante (3). La edad, el sexo, el peso corporal, la raza, el tipo de cáncer, el nivel de albúmina, la insuficiencia renal (leve a grave) y la insuficiencia hepática (leve a moderada) no afectan de forma clínicamente significativa a la exposición de cemiplimab (9,13).

## Eficacia

La eficacia de cemiplimab en el tratamiento adyuvante del carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) de alto riesgo se evaluó en la parte 1 del estudio C-POST (R2810-ONC-1788; NCT03969004), un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, internacional, en curso en fase de seguimiento, llevado a cabo en 107 centros de 16 países (7).

## Diseño del estudio

La parte 1 del estudio C-POST consistió en un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

El estudio incluyó pacientes adultos con CCCE de alto riesgo de recurrencia que hubieran completado cirugía con intención curativa, con resección macroscópica completa de toda la enfermedad, y radioterapia (RT) posoperatoria o quimiorradioterapia concomitante, con aleatorización entre 2 y 10 semanas tras la finalización de la RT. Los pacientes debían haber recibido una dosis biológica equivalente (BED) mínima de 50 Gy en el sitio de enfermedad macroscópica previa y tener un estado funcional (PS) ECOG  $\leq 1$ , así como función hepática, renal y de médula ósea adecuada.

Se definieron criterios de alto riesgo ganglionares (extensión extracapsular con al menos un ganglio  $\geq 20$  mm de diámetro, o  $\geq 3$  ganglios afectados independientemente de extensión extracapsular) y no ganglionares (metástasis en tránsito, tumor T4 con invasión ósea, invasión perineural clínica o radiológica de nervios nominados, o recurrencia local con al menos una característica adversa adicional: enfermedad ganglionar  $\geq N2b$ , lesión  $\geq T3$ , o histología pobremente diferenciada con diámetro de lesión recurrente  $\geq 20$  mm). Los pacientes con características ganglionares y no ganglionares simultáneas se clasificaron como ganglionares (7).

Se excluyeron del estudio los pacientes con carcinomas de células escamosas (CCE) de origen no cutáneo (labio seco, cavidad oral, orofaringe, seno paranasal, laringe, hipofaringe, nasofaringe, glándula salival, mucosa nasal, área anogenital o metástasis ganglionar de CCE con primario desconocido), pacientes con neoplasias concurrentes (excepto CCCE localizado y tumores de bajo riesgo permitidos por el protocolo), pacientes con antecedentes de trasplante de órgano sólido o trasplante alogénico o autólogo de células madre, enfermedad autoinmune clínicamente significativa que hubiera requerido tratamiento sistémico con inmunodepresores en los 5 años previos, infección no controlada por el VIH, hepatitis B o hepatitis C, o pacientes que hubieran recibido inmunoterapia previa para CCCE. Se permitió la inclusión de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) si no habían requerido tratamiento sistémico para LLC en los 6 meses previos a la inclusión (3,7).

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir cemiplimab o placebo. La aleatorización se estratificó por localización anatómica del tumor resecado de alto riesgo (cabeza y cuello [CC] vs. no CC), región geográfica (Norteamérica vs. Australia/Nueva Zelanda vs. resto del mundo [RdM]), característica de alto riesgo (ganglionar vs. exclusivamente no ganglionar), PS ECOG (0 vs. 1) y antecedentes de LLC (presencia vs. ausencia). Los tres últimos factores se emplearon únicamente para el equilibrio de la asignación del tratamiento, sin inclusión en el modelo estadístico para el análisis de la variable principal (3,7).

En el protocolo original, cemiplimab 350 mg se administró en perfusión intravenosa cada 3 semanas (c3s) durante un máximo de 48 semanas. La enmienda 2 del protocolo (29 de junio de 2021) introdujo una pauta alternativa con cambio de frecuencia: cemiplimab 350 mg IV c3s durante 12 semanas, seguido de 700 mg cada 6 semanas (c6s) durante 36 semanas adicionales. La misma enmienda incorporó la planificación de tres análisis intermedios (AI) para la variable principal y actualizó algunos criterios de inclusión. Aproximadamente el 32 % de los pacientes (133 de 415) fueron incluidos antes de la implementación de la enmienda 2; de ellos, 52 dieron su consentimiento antes de finalizar el tratamiento y 81 fueron tratados según las versiones previas del protocolo. El tratamiento con cemiplimab o placebo se administró hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta completar 48 semanas (3,7).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia documentada de la enfermedad (locorregional o a distancia), según la evaluación del investigador, o la muerte por cualquier causa. Los nuevos tumores primarios de CCCE (segundos tumores primarios, STP) no se contabilizaron como eventos de SLE. Las evaluaciones radiológicas se realizaron en el cribado y al final de cada ciclo de 12 semanas durante el tratamiento, y cada 4 meses durante los 2 primeros años de seguimiento y cada 6 meses a partir de entonces (3,7).

Como variables secundarias se incluyeron:

- Supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

- Supervivencia libre de recurrencia locorregional (SLRL), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia locorregional.
- Supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia a distancia.
- Incidencia acumulada de STP, analizada descriptivamente mediante tasas anualizadas y modelo binomial negativo.

Todas las variables secundarias se analizaron descriptivamente, sin ajuste por multiplicidad, y se consideran únicamente como datos de soporte. No se realizó contraste de hipótesis para SG, dado que se esperaba una SG a 3 años  $\geq 80\%$  en el grupo control (3,7).

El cálculo del tamaño muestral asumió una SLE a 3 años del 55 % en el grupo placebo y un HR de 0,6, estableciéndose que 165 eventos de SLE proporcionarían una potencia del 90 % para detectar diferencias con un error tipo I bilateral de 0,05. Se planificaron tres AI al alcanzar aproximadamente 83, 107 y 132 eventos de SLE, con control del error tipo I mediante la función de gasto alfa de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. El presente informe recoge los datos del primer AI (fecha de corte: 4 de octubre de 2024), que cruzó el umbral de eficacia preespecificado para SLE y se convirtió en el análisis primario del estudio. La hipótesis primaria se contrastó mediante un test de log-rank estratificado bilateral. El HR y su intervalo de confianza del 95 % (IC95%) se estimaron mediante un modelo de regresión de Cox estratificado por localización tumoral (CC vs. no CC) y región geográfica. Los análisis de eficacia se realizaron sobre el conjunto de análisis completo (FAS, *Full Analysis Set*), que incluye a todos los pacientes aleatorizados según el tratamiento asignado (intención de tratar [ITT]) (3,7).

## Resultados

Entre junio de 2019 y agosto de 2024 se cribaron 526 pacientes, de los cuales 415 fueron aleatorizados a cemiplimab (N=209) o placebo (N=206). En general, las características basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento (7).

Las características basales de los 415 pacientes aleatorizados fueron: mediana de edad de 71 años (rango: 33-95); 83,9% varones; 91,1% de raza blanca; PS ECOG de 0 y 1 en el 63,6% y 36,4% de los pacientes, respectivamente. La localización del tumor fue de cabeza y cuello en el 82,7% de los pacientes. La categoría de alto riesgo fue ganglionar en el 58,3% y exclusivamente no ganglionar en el 41,7%. El criterio de alto riesgo más frecuente fue la extensión extracapsular con al menos un ganglio  $\geq 20$  mm (48,4%). La mayoría de los pacientes presentaban estadio IV (71%) o estadio III (25%) según la clasificación AJCC 8ª edición. La mediana de tiempo desde la finalización de la RT hasta la aleatorización fue de 1,3 meses (3,7).

La mediana de duración de la exposición fue de 47,9 semanas (rango: 3-52) en el grupo cemiplimab y de 47,7 semanas (rango: 3-51) en el grupo placebo. Discontinuaron el tratamiento durante la parte 1 del estudio 44 de 205 pacientes (21,5%) en el grupo cemiplimab y 61 de 204 (29,9%) en el grupo placebo. En el grupo cemiplimab, las causas más frecuentes de discontinuación fueron eventos adversos (EA) (19 pacientes), recurrencia de la enfermedad (10) y decisión del paciente (9); en el grupo placebo, las causas más frecuentes fueron recurrencia de la enfermedad (50) y decisión del paciente (5) (7).

En el momento del primer AI (AI1; fecha de corte de datos [FCD]: 4 de octubre de 2024), con una mediana de seguimiento potencial de 24 meses (rango: 2-64), se observaron 89 eventos de SLE: 24 (11,5%) en el grupo cemiplimab y 65 (31,6%) en el grupo placebo. El valor de p cruzó el umbral de significación preespecificado para el AI1 ( $p < 0,00455$  según la función de gasto alfa de O'Brien-Fleming), por lo que este se convirtió en el análisis principal. Los resultados de SLE se resumen en la tabla A1 del anexo.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en SLE para los pacientes tratados con cemiplimab en comparación con placebo, con mediana de SLE no alcanzada (NA, NA) vs. 49,4 meses (IC95%: 48,5-NA), respectivamente (HR=0,319; IC95%: 0,199-0,511;  $p < 0,0001$ ). La SLE estimada a 24 meses fue del 87,1% (IC95%: 80,3-91,6) en el grupo cemiplimab vs. 64,1% (IC95%: 55,9-71,1) en el grupo placebo. Las curvas de Kaplan-Meier se separaron a partir del tercer mes desde la aleatorización y permanecieron separadas durante todo el periodo de seguimiento (figura 1 del anexo) (7).

De los 24 eventos en el grupo cemiplimab, 18 fueron recurrencias y 6 muertes sin recurrencia previa; de los 65 eventos en el grupo placebo, 61 fueron recurrencias y 4 muertes sin recurrencia previa (7).

Se realizaron análisis de sensibilidad preespecificados. En el análisis que incluyó los STP como eventos de SLE, se observaron 49 eventos (23,4%) en el grupo cemiplimab vs. 93 (45,1%) en el grupo placebo (HR=0,425; IC95%: 0,299-0,603;  $p < 0,0001$ ). En el análisis que censuró a los pacientes que iniciaron nueva terapia antitumoral, los resultados fueron consistentes con el análisis principal (HR=0,311; IC95%: 0,192-0,503). Un análisis de sensibilidad adicional que incluyó como eventos el inicio de nueva terapia antitumoral y los EA relacionados con el tratamiento que condujeron a la discontinuación mostró un HR=0,596 (IC95%: 0,409-0,870), con una mayor proporción de discontinuaciones por EA en el grupo cemiplimab (9,6% vs. 1,5%) (3).

Con respecto a las variables secundarias, cemiplimab prolongó la SLRL frente a placebo: 9 eventos (4,3%) vs. 40 (19,4%); HR=0,195 (IC95%: 0,094-0,402). La SLRL estimada a 24 meses fue del 94,6% (IC95%: 89,1-97,3) vs. 76,7% (IC95%: 69,1-82,6). Igualmente, cemiplimab prolongó la SLRD: 10 eventos (4,8%) vs. 26 (12,6%); HR=0,346 (IC95%: 0,167-0,720). La SLRD estimada a 24 meses fue del 94,3% (IC95%: 89,0-97,1) vs. 83,8% (IC95%: 76,3-89,0). Estos resultados no están ajustados por multiplicidad (3,7).

Los datos de SG eran inmaduros en el momento del análisis principal, con 12 muertes (5,7%) en el grupo cemiplimab vs. 13 (6,3%) en el grupo placebo (HR=0,863; IC95%: 0,391-1,904) (7).

El análisis por subgrupos mostró resultados de SLE consistentes con el análisis principal en la población ITT, incluyendo edad (<65 años: HR=0,40; ≥65 años: HR=0,30), sexo (varones: HR=0,34; mujeres: HR=0,34), localización tumoral (CC: HR=0,28; no CC: HR=0,48), categoría de alto riesgo (ganglionar: HR=0,36; no ganglionar: HR=0,27), PS ECOG (0: HR=0,34; 1: HR=0,29) y región geográfica (Norteamérica: HR=0,18; Australia/Nueva Zelanda: HR=0,24; RdM: HR=0,51). No obstante, el reducido tamaño de algunos subgrupos y el bajo número global de eventos introducen incertidumbre en los resultados observados (3,7).

En un análisis exploratorio, el beneficio en SLE con cemiplimab se mantuvo independientemente del estado de PD-L1 tumoral, evaluado mediante la puntuación de proporción tumoral (TPS) con el ensayo inmunohistoquímico Ventana SP263. Entre los 309 pacientes con TPS ≥1%: HR=0,28 (IC95%: 0,15-0,52); entre los 85 pacientes con TPS <1%: HR=0,32 (IC95%: 0,12-0,86). El ensayo SP263 no está validado clínicamente para CCCE (3,7).

Los análisis exploratorios de SLE según la pauta posológica empleada mostraron resultados favorables para cemiplimab frente a placebo con ambas pautas: c3s exclusivamente (HR=0,436; IC95%: 0,223-0,849) y pauta con cambio de frecuencia c3s/c6s (HR=0,202; IC95%: 0,097-0,420). El estudio no fue diseñado para comparar formalmente la eficacia entre ambas pautas (3,7).

El análisis descriptivo de los PRO no mostró diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento en la puntuación de estado global de salud/calidad de vida del cuestionario EORTC QLQ-C30 (diferencia en el cambio medio de mínimos cuadrados: -0,94 puntos; IC95%: -3,65 a 1,77; cambio clínicamente significativo: ≥10 puntos) ni en la escala analógica visual del EQ-5D-3L (diferencia: -0,45 puntos; IC95%: -2,85 a 1,94). El cumplimiento de los cuestionarios fue superior al 88% en ambos grupos (3,7).

En una actualización de datos posterior (FCD: 7 de abril de 2025), con una mediana de seguimiento de aproximadamente 31 meses en el grupo cemiplimab y 30 meses en el grupo placebo, se notificaron 29 eventos de SLE

(13,9%) en el grupo cemiplimab y 68 (33,0%) en el grupo placebo (HR=0,354; IC95%: 0,229-0,548;  $p < 0,0001$ ). La madurez de la SLE fue del 23%. La mediana de SLE no se alcanzó en ninguno de los dos brazos. Los datos actualizados de SG mostraron 15 muertes (7,2%) en el grupo cemiplimab vs. 18 (8,7%) en el grupo placebo (HR=0,782; IC95%: 0,392-1,557); estos datos continúan siendo inmaduros. Los resultados actualizados de las variables secundarias fueron consistentes con el análisis principal: SLRL (HR=0,222; IC95%: 0,114-0,433) y SLRD (HR=0,374; IC95%: 0,190-0,738) (3,9).

## Seguridad

La evaluación de la seguridad se basa en la parte 1 del estudio C-POST, en el que 205 pacientes fueron tratados con cemiplimab y 204 con placebo (conjunto de análisis de seguridad [SAS]). La mediana de duración de la exposición fue de 47,9 semanas (rango: 3-52) en el grupo cemiplimab y de 47,7 semanas (rango: 3-51) en el grupo placebo (7).

La incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) fue similar en ambos brazos: 91,2% en el grupo cemiplimab vs. 89,2% en el grupo placebo. El 23,9% de los pacientes del grupo cemiplimab presentaron EAET de grado  $\geq 3$  frente al 14,2% de los pacientes del grupo placebo. Los EAET relacionados con el tratamiento de grado  $\geq 3$  se notificaron en el 9,8% de los pacientes del grupo cemiplimab y en el 0,5% del grupo placebo (3,7).

Los EA más frecuentes ( $\geq 10\%$  en cualquier grupo) fueron (brazos cemiplimab vs. placebo, respectivamente): fatiga (22,0% vs. 21,6%), prurito (16,1% vs. 12,3%), erupción cutánea (16,1% vs. 8,8%), diarrea (15,6% vs. 18,6%), artralgia (12,7% vs. 12,3%), hipotiroidismo (11,7% vs. 2,9%), erupción maculopapular (11,2% vs. 5,9%) y enfermedad de Bowen (7,8% vs. 10,3%). Las principales diferencias entre ambos brazos se observaron en erupción cutánea, edema periférico (5,4% vs. 2,5%) e hipotiroidismo (11,7% vs. 2,9%) (3,7).

Se observaron EA graves en el 17,6% de los pacientes tratados con cemiplimab frente al 9,3% de los pacientes tratados con placebo. Los EA graves más frecuentes en el grupo cemiplimab fueron infecciones (4,9%), trastornos endocrinos (1,5%) y trastornos gastrointestinales (1,5%), con neumonía (1,0%), insuficiencia suprarrenal (1,0%) y diarrea (1,0%) como términos preferentes más frecuentes (3).

La proporción de pacientes que fallecieron debido a EAET fue similar entre ambos grupos: 2 pacientes (1,0%) en cada brazo. En el grupo cemiplimab, una muerte por neumonía fue considerada no relacionada con el tratamiento y una muerte por miositis fue considerada relacionada con cemiplimab por el investigador. Se trataba de un varón de 85 años con múltiples comorbilidades que falleció por miositis y hepatitis. En el grupo placebo, las dos muertes se debieron a neumonía y a una nueva neoplasia maligna pulmonar primaria, y fueron consideradas no relacionadas con el tratamiento (3,7).

Con respecto a los EA de especial interés, se produjeron reacciones adversas inmunomediadas (RAim) en el 22,9% de los pacientes tratados con cemiplimab (con EA de grado  $\geq 3$  en el 7,3%) y en el 6,4% de los pacientes tratados con placebo (sin EA de grado  $\geq 3$ ). No se identificaron nuevas RAim. La mediana del tiempo hasta la aparición de la primera RAim fue de 2,0 meses en el grupo cemiplimab. Las RAim más frecuentes fueron: hipotiroidismo (10,7% vs. 2,5%), hipertiroidismo (5,4% vs. 0%), insuficiencia suprarrenal (1,5% vs. 0%; grado  $\geq 3$ : 1,0% vs. 0%), neumonitis (2,0% vs. 1,0%; grado  $\geq 3$ : 0% en ambos brazos), hepatitis (2,0% vs. 0,5%; grado  $\geq 3$ : 1,5% vs. 0%), colitis (1,5% vs. 0%; grado  $\geq 3$ : 1,0% vs. 0%), nefritis (grado  $\geq 3$ : 0,5% vs. 0%) y miocarditis (0,5% vs. 0%; grado  $\geq 3$ : 0,5% vs. 0%). La incidencia de RAim fue comparable a la observada en el pool de monoterapia (población con tumores sólidos avanzados, N=1.281), con una incidencia ligeramente superior de hipotiroidismo e hipertiroidismo en el estudio C-POST (3,7,9).

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 2,9% de los pacientes tratados con cemiplimab (grado  $\geq 3$ : 0,5%) (3).

La tasa de discontinuación del tratamiento debido a EAET fue del 9,8% en el grupo cemiplimab (grado  $\geq 3$ : 7,8%) frente al 1,5% en el grupo placebo (grado  $\geq 3$ : 1,0%). La causa más frecuente de discontinuación en el grupo cemiplimab fue el incremento de alanina aminotransferasa (ALAT) (1,5%), seguida de trastornos cutáneos (2,0%), trastornos endocrinos

(1,0%), trastornos gastrointestinales (1,0%), miocarditis (0,5%) y miositis (0,5%). Se registraron al menos un retraso de dosis o interrupción de la perfusión en el 22,0% de los pacientes del grupo cemiplimab y en el 11,3% del grupo placebo (3).

Con respecto a los resultados de laboratorio, el 83,3% de los pacientes del grupo cemiplimab y el 78,3% del grupo placebo presentaron anomalías hematológicas, con un 7,9% y un 5,4% de grado  $\geq 3$ , respectivamente. Destaca una incidencia de linfopenia de grado  $\geq 3$  del 7,4% vs. 4,4%. Los parámetros hepáticos estuvieron significativamente más elevados en el grupo cemiplimab, con un 3,9% de pacientes con incremento de ALAT de grado  $\geq 3$  frente al 0% en el grupo placebo. La incidencia de hepatitis de grado  $\geq 3$  (1,5%) fue comparable a la del pool de monoterapia (1,8%) (3).

Los análisis de subgrupos indicaron un perfil de seguridad menos favorable en la población de mayor edad ( $\geq 65$  años), con más EA graves (19,9% vs. 11,1%) y más discontinuaciones del tratamiento (11,3% vs. 5,6%) que los pacientes  $< 65$  años. En cuanto al sexo, la incidencia de EAET de grado  $\geq 3$  fue similar entre varones y mujeres (24,0% vs. 23,5%), con una incidencia ligeramente inferior de EA graves en mujeres (14,7% vs. 18,1%) (3).

El perfil de seguridad de cemiplimab en el contexto adyuvante del estudio C-POST es coherente con el perfil de seguridad conocido de cemiplimab en monoterapia en cánceres avanzados. No se identificaron nuevas señales de seguridad. Las reacciones adversas medicamentosas identificadas en el estudio pivotal están en línea con el perfil recogido en la ficha técnica del medicamento (3,9).

## Discusión

Para pacientes con CCCE de alto riesgo de recurrencia tras cirugía con intención curativa y RT posoperatoria, no existían tratamientos adyuvantes aprobados previamente en la UE. El manejo estándar consistía en observación y seguimiento clínico tras completar la terapia local (1,2,5).

El único ensayo fase III que ha evaluado un tratamiento sistémico adyuvante en esta población, además del estudio C-POST, fue el ensayo KEYNOTE-630 con pembrolizumab (NCT03833167), que fue detenido tras un análisis intermedio de futilidad preespecificado en agosto de 2024.

La elección de placebo como comparador en el estudio C-POST se considera apropiada, dado que no existen tratamientos adyuvantes aprobados para esta población. El estudio POST/TROG 05.01 demostró que la adición de carboplatino concurrente a la RT posoperatoria no aportó beneficio significativo (10), y los resultados negativos del ensayo KEYNOTE-630 confirman la ausencia de un comparador activo viable (11).

Cemiplimab en monoterapia es, asimismo, el único tratamiento aprobado en la UE para el CCCE metastásico o localmente avanzado no candidato a cirugía curativa ni a RT curativa (9). No existen otros inhibidores de checkpoint inmunológico ni terapias sistémicas autorizadas en la UE específicamente para el CCCE, por lo que las opciones disponibles para el tratamiento de la enfermedad avanzada o recurrente son limitadas a cemiplimab.

No existen comparaciones directas ni indirectas entre cemiplimab adyuvante y cualquier otra alternativa terapéutica en esta indicación. Dado que no hay otros tratamientos adyuvantes aprobados ni ensayos positivos con otros agentes en este contexto, la comparación indirecta no resulta factible.

Entre las consideraciones relevantes para la práctica clínica, cabe mencionar varias particularidades del tratamiento adyuvante con cemiplimab, que se mencionan a continuación.

En primer lugar, la duración del tratamiento es de 48 semanas (aproximadamente 1 año), basándose en la evidencia de que el mayor riesgo de recurrencia del CCCE se produce durante el primer año tras el tratamiento local, aunque dicho riesgo permanece elevado durante los tres primeros años (7).

Además, el estudio no fue diseñado para comparar formalmente las dos pautas posológicas (c3s exclusivamente y c3s/c6s), aunque ambas mostraron resultados favorables frente a placebo. La pauta con cambio de frecuencia fue introducida por conveniencia para pacientes y profesionales, respaldada por modelado farmacocinético poblacional (3).

El beneficio en SLE se observó independientemente del estado de PD-L1 tumoral en un análisis exploratorio, con un ensayo inmunohistoquímico (SP263) no validado clínicamente para CCCE. La indicación autorizada no restringe el uso en función de la expresión de PD-L1 (3,7,9).

El perfil de seguridad en el contexto adyuvante fue coherente con el conocido para cemiplimab en monoterapia en tumores avanzados, sin nuevas señales de seguridad. La tasa de discontinuación por EA (9,8%) se situó dentro del rango observado en el pool de monoterapia en enfermedad avanzada (6,5%-17,6%), aunque la diferencia respecto al placebo (1,5%) refleja la mayor tolerancia al riesgo de discontinuación esperable en el contexto adyuvante frente al metastásico (3).

No obstante, deben señalarse varias limitaciones e incertidumbres respecto a los datos disponibles. Los resultados se basan en el primer análisis intermedio (AI), con una madurez de la SLE limitada (23% en el análisis actualizado). Aunque los resultados actualizados (FCD: 7 de abril de 2025) son consistentes con el análisis principal, la meseta esperada de las curvas de Kaplan-Meier aún no se ha alcanzado. Los datos de SG son altamente inmaduros —en coherencia con un estudio no dimensionado para detectar diferencias en esta variable en este análisis— y no permiten evaluar si el tratamiento adyuvante con cemiplimab se traduce en un beneficio en supervivencia frente a la estrategia de tratar la enfermedad recurrente con cemiplimab. La presentación de los resultados actualizados de SLE y los datos finales de SG ha sido solicitada como compromiso posautorización (3).

La variable principal fue evaluada exclusivamente por el investigador, sin emplear los criterios RECIST. El riesgo de sesgo no puede ser completamente eliminado debido a la toxicidad cutánea en el brazo experimental (erupción cutánea en aproximadamente un tercio de los pacientes), aunque el diseño doble ciego y el requisito de biopsia confirmatoria contribuyen a mitigarlo. La concordancia con un comité de revisión independiente (CRI) se verificó en solo el 15% de los pacientes del FAS (3).

La enmienda 2 del protocolo introdujo cambios estadísticos relevantes (planificación de los AI y pauta c3s/c6s) cuando aproximadamente un tercio de los pacientes ya habían sido incluidos; no obstante, estos cambios fueron considerados aceptables por el CHMP (3).

Dado que un porcentaje considerable de pacientes puede ser curado mediante cirugía y RT solas (SLE estimada a 3 años del 60% en el grupo placebo), existe un riesgo de sobretratamiento. Sin embargo, la magnitud de la mejora en SLE se considera suficiente para justificar el uso de cemiplimab adyuvante y compensar los EA asociados. Cabe señalar que la recurrencia tras el tratamiento adyuvante con cemiplimab representa un desafío terapéutico, dado que las opciones disponibles en ese escenario son limitadas (3,7).

Por último, el diseño del estudio no permite concluir si adelantar el tratamiento con cemiplimab al contexto adyuvante, en comparación con reservarlo para la enfermedad recurrente, conduce a un aumento de la SG. Dado que la terapia anti-PD-1 proporciona respuestas duraderas en menos del 50% de los pacientes con CCCE avanzado (12), la capacidad de reducir el riesgo de recurrencia se considera clínicamente relevante para los pacientes de alto riesgo (7).

En conjunto, cemiplimab en monoterapia ha demostrado un beneficio clínicamente relevante en SLE frente a placebo, con una reducción del riesgo de recurrencia o muerte del 68% (HR=0,319; IC95%: 0,199-0,511), cubriendo una necesidad médica no satisfecha en esta población. La relevancia clínica del beneficio se considera sustancial, aunque persisten incertidumbres relacionadas con la madurez de los datos y la ausencia de beneficio demostrado en SG.

## Conclusión

Cemiplimab (Libtayo®) en monoterapia ha demostrado mejorar la SLE con respecto a placebo en pacientes adultos con CCCE de alto riesgo de recurrencia tras cirugía y RT, con un HR=0,319 (IC95%: 0,199-0,511;  $p<0,0001$ ) y una SLE estimada a 24 meses del 87,1% vs. 64,1%. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados y se mantuvieron en el análisis actualizado (HR=0,354; IC95%: 0,229-0,548). Los datos de SG son inmaduros y se esperan resultados finales como compromiso posautorización.

Con respecto al perfil de seguridad, el tratamiento adyuvante con cemiplimab se asoció a un incremento de EA, especialmente cutáneos e inmunomediados, incluyendo un fallecimiento por miositis considerado relacionado con el tratamiento, así como una mayor tasa de discontinuaciones por EA (9,8% vs. 1,5%); este perfil de seguridad se considera aceptable teniendo en cuenta la gravedad del pronóstico en esta población.

No existían tratamientos adyuvantes aprobados previamente para pacientes con CCCE de alto riesgo de recurrencia tras cirugía y RT.

De acuerdo con los resultados expuestos, cemiplimab en monoterapia se considera la primera y única opción de tratamiento adyuvante aprobada para pacientes adultos con CCCE de alto riesgo de recurrencia tras cirugía y RT, siendo una opción de tratamiento preferente respecto a la vigilancia activa. La decisión de iniciar tratamiento adyuvante debe tener en cuenta que un porcentaje de pacientes puede ser curado con la terapia local sola, por lo que se recomienda una valoración individualizada del balance beneficio-riesgo basada en los criterios de alto riesgo definidos en la ficha técnica (sección 5.1), las circunstancias clínicas del paciente y sus preferencias.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Miguel Caselles Gil.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Anexo

**Tabla A1.** Resultados del estudio principal.

Variable evaluada en el estudio	Cemiplimab N=209	Placebo N=206	HR (IC95%)	Valor de p
<b>Variable principal</b>				
<b>SLE (evaluada por INV)</b>				
— Eventos, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)	0,319 (0,199; 0,511)	<0,0001 <sup>a</sup>
— Mediana, meses (IC95%)	NR (NE; NE)	49,4 (48,5; NE)		
— SLE estimada a 12 meses, %	92,4% (87,5; 95,5)	69,5% (62,1; 75,7)		
— SLE estimada a 24 meses, %	87,1% (80,3; 91,6)	64,1% (55,9; 71,1)		
— SLE estimada a 36 meses, %	83,1% (74,9; 88,9)	60,4% (51,1; 68,5)		
<b>Análisis de sensibilidad</b>				
SLE incluyendo STP como eventos	49 (23,4%)	93 (45,1%)	0,425 (0,299; 0,603)	<0,0001
SLE censurando nueva terapia	—	—	0,311 (0,192; 0,503)	<0,0001
<b>Variables secundarias<sup>b</sup></b>				
<b>SLRL</b>				
— Rec. locorregional, n (%)	9 (4,3%)	40 (19,4%)	0,195 (0,094; 0,402)	—
— SLRL estimada a 24 meses, %	94,6% (89,1; 97,3)	76,7% (69,1; 82,6)		
<b>SLRD</b>				
— Rec. a distancia, n (%)	10 (4,8%)	26 (12,6%)	0,346 (0,167; 0,720)	—
— SLRD estimada a 24 meses, %	94,3% (89,0; 97,1)	83,8% (76,3; 89,0)		
<b>SG</b>				
— Muertes, n (%)	12 (5,7%)	13 (6,3%)	0,863 (0,391; 1,904)	—

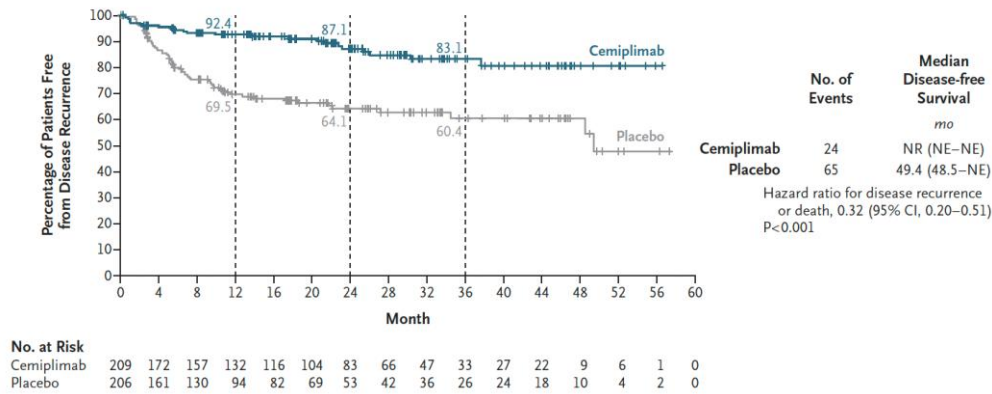
NE: no evaluable. NR: no alcanzada (not reached). INV: investigador. SLE: supervivencia libre de enfermedad. SLRL: supervivencia libre de recurrencia locorregional.

SLRD: supervivencia libre de recurrencia a distancia. SG: supervivencia global. STP: segundo tumor primario.

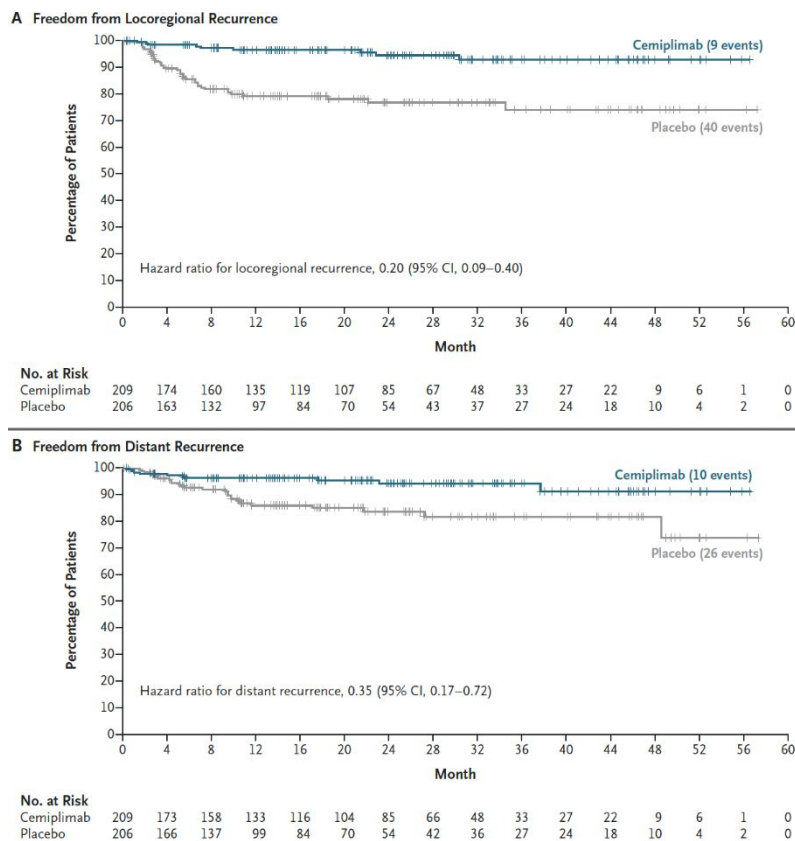
<sup>a</sup> Valor de p nominal bilateral; umbral de significación estadística para el A11: 0,00455 (función de gasto alfa de Lan-DeMets O'Brien-Fleming).

<sup>b</sup> Variables secundarias analizadas descriptivamente, sin ajuste por multiplicidad. No se realizó contraste de hipótesis. Fuentes: (3,7,9).

**Figura A1.** Análisis de supervivencia libre de enfermedad.



**Figura A2.** Análisis de supervivencia libre de recurrencia locoregional y supervivencia libre de recurrencia a distancia.



## Referencias

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020;128:60-82.
2. Guo A, Liu X, Li H, Cheng W, Song Y, Raijmakers N. The global, regional, national burden of cutaneous squamous cell carcinoma (1990–2019) and predictions to 2035. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2023;2023(1):5484597.
3. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Assessment report – Variation II/0036. Libtayo (cemiplimab). EMEA/H/C/004844/II/0036. EMADOC-1700519818-2492896. Fecha de opinión del CHMP: 16 de octubre de 2025.
4. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-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):318-328.
5. Granger EE, Ran NA, Groover MK, Koyfman SA, Vidimos AT, Wysong A, et al. Most cutaneous squamous cell carcinoma recurrences occur in the first 3 years after diagnosis: a multicenter retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91:957-960.
6. Eigentler TK, Leiter U, Häfner H-M, Garbe C, Röcken M, Breuninger H. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2309-2315.
7. Rischin D, Porceddu S, Day F, Brungs DP, Christie H, Jackson JE, et al.; C-POST Trial Investigators. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2025;393(8):774-785. DOI: 10.1056/NEJMoa2502449.
8. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 2: Treatment — update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;193:113252.
9. Ficha técnica de Libtayo (cemiplimab). Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Última actualización: octubre de 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
10. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, Stoneley A, Veness MJ, Kenny LM, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1275-1283.
11. Koyfman SA, Lee JHJ, Mortier L, Bratland Å, Esaul Luna-Romero N, Chipman M, Dzienis M, et al. Phase 3 randomized trial (KEYNOTE-630) of adjuvant pembrolizumab versus placebo for high-risk locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma following surgery and radiation. *J Clin Oncol*. 2025;43(16\_suppl):6000.
12. Migden MR, Rischin D, Schmultz 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;379:341-351.
13. Paccaly AJ, Migden MR, Papadopoulos KP, Yang F, Davis JD, Rippley RK, et al. Fixed dose of cemiplimab in patients with advanced malignancies based on population pharmacokinetic analysis. *Adv Ther*. 2021;38(5):2365-2378.