

Opinia nr 66/2020

z dnia 18 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, odnoszące się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 53,1% (95% CI: 39,1; 65,2).

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosił

89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5).

Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła $-14,3$ pkt.

Odnalezione wytyczne wskazują, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym. Najnowsze europejskie wytyczne wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi), u których zastosowano leczenie operacyjne oraz brachyterapię z wysoką mocą dawki (HDR – ang. *high dose rate*), ale aktualne zmiany są nieresekcyjne i nie ma możliwości kwalifikacji do ponownej radioterapii.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak płaskonabłonkowy inaczej rak kolczystokomórkowy (SCC – ang. *squamous cell carcinoma*) wywodzi się z komórek keratynizujących naskórka. Charakteryzuje się on powolnym wzrostem, zdolnością do tworzenia przerzutów, a późno zdiagnozowany może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek i powstania poważnych defektów estetycznych. Ryzyko tworzenia przerzutów szacuje się na ok. 4% wszystkich przypadków SCC. Śmiertelność związana z występowaniem raka kolczystokomórkowego nie jest dobrze udokumentowana. Badanie przeprowadzone na danych pochodzących z Cancer Registry of Norway z lat 2000-2011 wykazały, iż odsetek 5-letnich przeżyć w grupie pacjentów z chorobą zaawansowaną wynosi 64% w populacji kobiet i 51% w populacji mężczyzn.

Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 – 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. Biorąc pod uwagę fakt, iż przerzuty występują u ok. 4% pacjentów oraz uwzględniając dane KRN za 2017 r. można szacować, że pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry w 2017 r. było ok. 81 – 108.

Rokowanie chorych ze stwierdzonymi zmianami przerzutowymi do węzłów chłonnych jest znacząco gorsze niż w przypadkach choroby ze zmianami lokalnymi.

Przerzuty odległe występują rzadko u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym skóry (ok. 2% przypadków), generalnie dotyczą tylko chorych z immunosupresją.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że technologię alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, stanowi pembrolizumab stosowany off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1 – ang. *programmed death receptor 1*) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych lub w innych komórkach w mikrośrodkowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Libtayo jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Wskazanie oceniane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540 (opisane w publikacji Migden 2018, abstraktach Rischin 2019 i 2020, Guminski 2019). W badaniu tym oprócz populacji z przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry (mCSCC – ang. *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*), analizie poddano wyniki uzyskiwane przez pacjentów z lokalnie zaawansowaną chorobą (laCSCC – ang. *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*). Jednakże ze względu na fakt, iż zlecenie dotyczy raka przerzutowego, wyniki dotyczące lokalnie zaawansowanej choroby pominięto. Jednocześnie należy zauważyć, iż w BADANIU 1540 pacjenci z przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry stosowali produkt Libtayo w dawce, której dotyczy zlecenie, tj.: 350 mg iv co 3 tyg. (zgodna z ChPL Libtayo) i w dawce zależnej od masy ciała pacjentów wynoszącej 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. Zgodnie z publikacją Migden 2020 dawki te charakteryzują się podobną farmakodynamiką, stąd w opracowaniu uwzględniono wyniki uzyskiwane przez pacjentów bez względu na stosowaną dawkę cemiplimabu. Do badania włączono 193 pacjentów, w tym:

- 59 z mCSCC stosujących CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg;
- 78 z laCSCC stosujących CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg;
- 56 z mCSCC stosujących CEM w dawce 350 mg co 3 tyg.

W publikacji Migden 2018 opisano również wyniki uzyskane w badaniu I fazy, których poniżej nie przedstawiono ze względu na dostępność wyników badania II fazy.

Skuteczność

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w abstrakcie i w doniesieniu konferencyjnym Rischin 2020 (data odciążenia danych: 11.10.2019 r.):

- dla dawkowania CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. – mediana okresu obserwacji wynosiła 18,5 mies. (zakres: 1,1 – 36,1)

- dla dawkowania CEM 350 mg co 3 tyg. – mediana okresu obserwacji wynosiła 17,3 mies. (zakres: 0,6 – 26,3).

W ocenie niezależnej komisji, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych w żadnej z badanych grup. W doniesieniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) u pacjentów z przerzutowym CSCC. Podano natomiast skumulowane dane dotyczące całkowitej populacji objętej badaniem (pacjenci mCSCC + laCSCC). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 10,3; 24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1%; 79,2%) i 44,2% (95% CI: 36,1%; 52,1%).

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *objective response rate*) w analizowanej subpopulacji wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) oraz 42,9% (95% CI: 29,7; 56,8) w grupie CEM 1 i CEM 2 (mediana okresu obserwacji 18,5 mies. oraz 17,3 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. *duration of response*) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło w grupie CEM dawkowanego w zależności od masy ciała - 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5) oraz 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8) w grupie ze stałym dawkowaniem. Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto odpowiednio u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5) oraz 51% pacjentów (95%: 43,2; 70,3) odpowiednio w grupie CEM 1 i CEM 2.

Uwzględniając krótszy okres obserwacji dla dawkowania CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 mies. [zakres: 1,1 – 26,6]) w populacji mCSCC uzyskano następujące wyniki odnoszące się do PFS oraz OS:

- mediana OS nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2);
- mediana PFS wynosiła 18,4 (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 53,1% (95% CI: 39,1; 65,2).

Najnowsze dane dotyczące jakości życia pacjentów uczestniczących w BADANIU 1540 raportowano w posterze konferencyjnym Migden 2020 (analiza post-hoc). W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items). W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. *least squares mean difference*) wynosiła -14,3 pkt. Istotną statystycznie poprawę w ramach domeny Globalna ocena stanu zdrowia raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej. Wynik dla LSMD wynosił 11,1 pkt.

W ramach posteru Migden 2020 przedstawiono również analizę: „responder analysis”. W badaniu zaobserwowano, iż w 6. cyklu leczenia u większości pacjentów wystąpiła stabilizacja lub istotna klinicznie poprawa jakości życia w zakresie objawów: bólu (83%), nudności/wymiotów (89%), biegunki (95%), zaparc (86%) i utraty apetytu (90%) oraz poprawa stanu pacjenta w skali funkcjonalnej (77–86%). U 91% pacjentów wykazano znaczącą klinicznie poprawę lub stabilność w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia/HRQL w cyklu 12. leczenia.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Rischin 2020 (całkowita populacja objęta badaniem, zarówno mCSCC, jak i laCSCC) wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych

zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE – ang. *Treatment Emergent Adverse Events*) należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), oraz nudności (23,8%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 raportowano u 94/193 (48,7%) pacjentów i najczęściej obejmowały one: nadciśnienie (4,7%), anemię (4,1%) oraz zapalenie tkanki łącznej (4,1%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 14/193 (7,3%) pacjentów.

Zapalenie płuc (2,6%), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie jelita grubego (1,0%) oraz biegunka (1,0%) stanowiły najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, określone jako związane ze stosowanym leczeniem (ogółem 33/193 (17,1%) pacjentów). Nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL leku Libtayo podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR – ang. *severe cutaneous adverse reaction*), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN – ang. *toxic epidermal necrolysis*).

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Libtayo należą: biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

W raporcie oceniającym EMA wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, ze względu na istnienie niewielu opcji leczenia systemowego, które wykazują skuteczność. Korzyści kliniczne obserwowane po zastosowaniu cemiplimabu w tej populacji są zachęcające i uznano je za klinicznie istotne ze względu na wpływ na ORR. Z tego względu uznano, że korzyść kliniczna przewyższa ryzyko związane z toksycznością i bezpieczeństwem, które uznano za możliwe do opanowania przy postępowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL i informacji dla pacjenta. Chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka można uznać za pozytywny.

Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- brak wyników BADANIA 1540 dotyczących pacjentów z mCSCC leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg. opublikowanych w formie pełnotekstowej. Najnowsze wyniki są dostępne jedynie w postaci abstraktów, posterów konferencyjnych oraz danych opublikowanych w raporcie EPAR i raportach HTA;
- brak wysokiej jakości randomizowanych badań z grupą kontrolną. Włączone do analizy BADANIE 1540 stanowi badanie jednoramienne II-fazy. Ponadto otwarty charakter próby, przekłada się na ograniczoną wiarygodność wewnętrzną badania (wzrost ryzyka popełnienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji pacjentów oraz znajomości ocenianej interwencji);
- brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, co wynika głównie z krótkiego okresu obserwacji oraz cenzorowania danych. Dla najnowszych danych raportowanych w abstrakcie Rischin 2020, mediana okres obserwacji w populacji mCSCC (CEM w dawce 350 mg/3 tyg.) wynosiła ok. 17 miesięcy;

- mała liczebność próby. W BADANIU 1540, liczebność podgrup pacjentów z mCSCC leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg. oraz 3mg/kg m.c. co 2 tyg. wynosiła odpowiednio 56 i 59 pacjentów;
- schemat dawkowania CEM wskazany w otrzymanych zleceniach jest zgodny z dawką zalecaną w ChPL produktu Libtayo, tj. 350 mg co 3 tyg. Jednocześnie w BADANIU 1540 skuteczność CEM w populacji mCSCC analizowano w dwóch odrębnych grupach różniących się schematem dawkowania: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub 350 mg co 3 tyg. W raporcie rejestracyjnym dla produktu Libtayo (raport EPAR) wskazano, iż na podstawie badań farmakokinetycznych i klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizowane schematy można uznać za klinicznie porównywalnie. Jednocześnie biorąc pod uwagę małą liczebność oraz krótki okres obserwacji pacjentów leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg., EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny obowiązek przeprowadzenia badania porejestracyjnego w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CEM w stałej dawce w praktyce klinicznej;
- zgodnie z projektem BADANIA 1540, dobór liczebności grup miał zapewnić dostateczną moc statystyczną do wykrycia istotnych różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. ORR. W związku z tym wyniki dotyczące PFS, OS i DOR stanowiły eksploracyjne punkty końcowe;
- ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, dane dotyczące jakości życia zaprezentowano na podstawie posteru konferencyjnego. Brak jest pełnych informacji dotyczących przebiegu i metodologii przeprowadzonej oceny. Jednocześnie przedstawione dane wskazują, iż znaczna część pacjentów nie wypełniła wyjściowych kwestionariuszy (ok. 22%), a liczba pacjentów, którzy dokonywali oceny spadała w kolejnych punktach czasowych badania (150 pacjentów w 1. cyklu - 43 w 12 cyklu), co mogło wpływać na uzyskiwane wyniki;
- brak jest zatwierdzonego kwestionariusza dedykowanego ocenie jakości życia w populacji chorych na CSCC, w związku z tym uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać w pełni realnego stanu pacjentów uczestniczących w badaniu. Ponadto jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów. Przedmiotowe założenie nie zostało zwalidowane dla populacji pacjentów z zaawansowanym CSCC.

Efektywność technologii alternatywnych

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu we wskazaniu nawrotowy/przerzutowy rak płaskonabłonkowy podlega obecnie ocenie w ramach dwóch badań jednoramiennych – CARSKIN i KEYNOTE-629. Wyniki badań dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, a ich wyniki zaprezentowano łącznie dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem skóry, stąd ich wyniki należy interpretować z ostrożnością, gdyż odnoszą się one do populacji szerszej niż analizowana.

CARSKIN (Maubec 2019, NCT02883556)

W abstrakcie konferencyjnym Maubec 2019 zaprezentowano wyniki wieloośrodkowego badania II fazy, w którym stosowano pembrolizumab w monoterapii jako pierwszą linię leczenia pacjentów z nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym skóry (zarówno lokalnie zaawansowany, jak i przerzutowy) (ECOG \leq 1).

Do badania włączono 39 pacjentów. U 18% pacjentów stwierdzono chorobę lokalnie zaawansowaną, u 62% pacjentów występowały przerzuty do węzłów chłonnych, natomiast u 21% występowały przerzuty odległe. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,2 mies.

Odpowiedź na leczenie w 15 tyg. wystąpiła u 38,5% (95% CI: 24; 55%) pacjentów z populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT – ang. *intention-to-treat*) – u 2 pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita, a u 13 częściowa. Najlepsza odpowiedź na leczenie obejmowała 3 przypadki odpowiedzi całkowitej i 12

przypadków wystąpienia częściowej odpowiedzi. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby w 15 tyg. wyniósł 51% (20/39 przy uwzględnieniu pacjentów z chorobą stabilną). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 8,4 mies. W badaniu nie osiągnięto mediany OS. U żadnego z pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie nie doszło do progresji choroby, włączając 2 pacjentów, którzy przerwali leczenie w okresie 6-12 mies. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE – ang. *treatment related adverse events*) wystąpiły u 67% pacjentów, a 10% pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu TRAE. U 8% pacjentów wystąpiły ciężkie TRAE (u 3 pacjentów wystąpiła cholestaza, u 3 zapalenie jelit, u 1 zgon z powodu nawrotu raka głowy i szyi niezwiązanego z badaniem).

KEYNOTE-629 (Grob 2019)

Badanie KEYNOTE-629 stanowi jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy (NCT03284424), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym/ przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym skóry.

Spośród 105 pacjentów włączonych do badania, 86,7% otrzymywała ≥ 1 linię wcześniejszego leczenia ogólnego, natomiast 74,3% pacjentów przeszło radioterapię. W momencie odcięcia danych (8 kwietnia 2019 r.) mediana trwania okresu obserwacji wyniosła 9,5 mies. (zakres 0,4 – 16,3 mies.). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34,3% (95% CI: 25,3; 44,2). Czterech pacjentów (3,8%) uzyskało odpowiedź całkowitą (95% CI: 25,3; 44,2) a 32 (30,5%) odpowiedź częściową (95% CI: 21,9; 40,2). Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres w miesiącach: 2,7; 13,1+). Spośród 36 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie 31 pacjentów było poddanych obserwacji przez okres co najmniej 6 mies., natomiast 7 przez okres co najmniej 12 mies. od uzyskania odpowiedzi. U dwudziestu pięciu pacjentów z pierwszej grupy i 1 pacjenta z drugiej grupy odpowiedź na leczenie występowała odpowiednio >6 mies. i > 12 mies. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby (CR+PR+SD ≥ 12 tyg.) wyniósł 52,4% (95% CI: 42,4; 62,2). Mediana PFS wyniosła 6,9 mies. (95% CI: 3,1; 8,5); Odsetek pacjentów z 12 miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby wyniósł 32,4%. Mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 10,7 mies.; nie osiągnięto). Odsetek 12-miesięcznych przeżyć wyniósł 60,3%. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 70 (66,7%) pacjentów. U 6 (5,7%) pacjentów wystąpiły TRAE 3-5 stopnia. Jeden pacjent zmarł z powodu związanej z leczeniem neuropatii nerwów czaszkowych. Najczęstszymi TRAE w badaniu były: świąd (14,3%), astenia (13,3%) i słabość (12,4%).

Ocena konkurencyjności cenowej

Do Agencji spłynęły 4 zlecenia odnoszące się zastosowania Libtayo w SCC w ramach RDTL, w 3 z nich podano cenę netto jednego opakowania produktu Libtayo wynoszącą [REDAKTOWANE], natomiast w jednym [REDAKTOWANE]

Zgodnie ze zleceniami MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 5 podań leku w dawce 350 mg co 3 tygodnie.

Mając na względzie powyższe koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta to:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
Koszt jednego opakowania leku Keytruda (pembrolizumab) zawierającego jedną fiolkę proszku po 50 mg, oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. wynosi 8 449,76 PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (na podstawie badań CARSKIN i KEYNOTE-629) wyniesie 168 995,20 PLN brutto. Analogiczne koszty 3-miesięcznej terapii przy zastosowaniu opakowania leku Keytruda, roztworu do infuzji, 25 mg/ml (1 fiol. 4 ml) są wyższe o 10 groszy. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na istniejące instrumenty dzielenia ryzyka dla pembrolizumabu.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej może wynieść od 40 do 50 pacjentów rocznie. Przyjmując, że populacja docelowa pacjentów wyniesie 50 osób rocznie, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej przez 3-miesiące, wyniesie:

- [REDACTED]
- [REDACTED].

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną – lekiem Keytruda (pembrolizumab) wynoszą 8,5 mln PLN brutto przy uwzględnieniu kosztu na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czasu leczenia, czy kosztu leczenia powikłań.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia SCC:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2019;
- European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EDF, EADO, EORTC) 2020

Odnaleziono polskie wytyczne dwóch organizacji: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2018) oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (2019), w których wskazano, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym oraz konieczności potwierdzenia skuteczności inhibitorów EGFR. W wytycznych PTD 2019 przedstawiono informację o trwających badaniach nad stosowaniem cemiplimabu i pembrolizumabu.

Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF-EADO-EORTC 2020 zarekomendowały, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Pembrolizumab znajduje się w fazie badań klinicznych. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – ang. *epidermal growth factor receptor*) i chemioterapia w połączeniu z inhibitorami EGFR zalecane są natomiast w przypadku braku uzyskania odpowiedzi lub nietolerancji przeciwciał anty-PD-1.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.05.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.472.2020.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy

w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4) oraz raportu nr: OT.422.54.2020; OT.422.56.2020; OT.422.62.2020; OT.422.63.2020. pt. Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5); rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/