



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Libtayo (cemiplimab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.102.2020

Data ukończenia: 9.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy „nie dotyczy”.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCC</b>	podstawkomórkowy rak skóry (ang. basal cell carcinoma)
<b>Brachyterapia HDR</b>	ang. High Dose Rate, brachyterapia z użyciem izotopów o wysokiej mocy dawki
<b>CEM</b>	Cemiplimab
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita
<b>EGFR</b>	ang. epidermal growth factor receptor, receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ C30</b>	ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items
<b>DOR</b>	ang. duration of response, czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>K-M</b>	Kaplan-Meier
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>laCSCC</b>	miejscowo zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>mCSCC</b>	przerzutowy rak kolczystokomórkowy skóry
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>PD-1</b>	ang. programmed cell death protein-1, receptor programowanej śmierci-1
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SCC</b>	rak kolczystokomórkowy (ang. squamous cell carcinoma)
<b>SD</b>	stabilna choroba
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
<b>TRAE</b>	ang. Treatment Emergent Adverse Events
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>23</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>30</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	30

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.08.2020 r. znak PLD.4530.2266.2020.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7 - skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Choroba jest w fazie przerzutowej, a występujące zmiany są nieoperacyjne.

Niniejszy produkt leczniczy był dotychczas przedmiotem oceny Agencji czterokrotnie w 2020 r. we wskazaniach z zakresu RDTL, różniących się od obecnie analizowanego jedynie lokalizacją. Uzyskane dotychczas opinie zarówno Rady Przejrzystości, jak i Agencji były pozytywne. Obecnie lek podlega ocenie w ramach programu lekowego.

## Problem zdrowotny

Rak płaskonabłonkowy (rak kolczystokomórkowy, ang. squamous cell carcinoma, SCC) 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. Rak płaskonabłonkowy skóry znacznie częściej niż rak podstawnkomórkowy skóry (ang. basal cell carcinoma, BCC) daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. 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 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.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020 prof. Maciej Krzakowski (Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) i dr Wiesław Bal (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) jako skutki następstw zaawansowanej choroby nowotworowej wymienili: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

### Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Libtayo

W ramach przeglądu przeprowadzonego w maju 2020 r. w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020 odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, które spełniało kryteria włączenia do analizy, opisane w publikacji Migden 2018, abstraktach Rischin 2019 i 2020, Guminski 2019 oraz Migden 2020. W analizie przedstawiono wówczas wyniki skuteczności uzyskiwane w grupie pacjentów z chorobą przerzutową (pominięto wyniki dla populacji z rakiem miejscowo zaawansowanym).

W ramach obecnej aktualizacji przeglądu odnaleziono publikację pełnotekstową Rischin 2020a, w której przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 20 września 2018 r. Data odcięcia danych uwzględnionych w niniejszej publikacji jest zgodna z datą odcięcia danych w abstrakcie Rischin 2019 i Guminski 2019. Niemniej, wyniki przedstawione w abstrakcie Rischin 2019 i publikacji Rischin 2020 nieznacznie się różnią, ze względu na fakt, iż po zamknięciu bazy danych, niezależna komisja zauważyła błąd w początkowej ocenie pacjenta z grupy stosującej cemiplimab 350 mg co 3 tyg., co zostało skorygowane w publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a. W związku z powyższym, dla daty odcięcia danych 20.09.2018 r. zaprezentowano wyniki z publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a, pomijając dane zaprezentowane w abstrakcie Rischin 2019. W ramach publikacji Rischin 2020a uaktualniono również dane dotyczące długotrwałej kontroli choroby w grupie stosującej cemiplimab 3mg/kg m.c. co 2 tyg., gdyż u 1 pacjenta wystąpiła odpowiedź na leczenie po wycofaniu zgody na udział w badaniu.

W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1, N=59) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2, N=56). Zgodnie z zapisami raportu rejestracyjnego Libtayo, na podstawie badań farmakokinetycznych oraz klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oba schematy dawkowania uznano za klinicznie porównywalne.

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

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) 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) 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  $\geq 16$  tygodni) osiągnięto odpowiednio u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5) oraz 57,1% pacjentów (95%: 43,2; 70,3) w grupie CEM 1 i CEM 2.

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 OS i PFS 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%).

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 klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o  $\geq 10$  pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia (LSM= -14,3 pkt, p < 0,0001). Istotną statystycznie poprawę w ramach domeny *Globalna ocena stanu zdrowia* raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events) należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), oraz nudności (23,8%). Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  raportowano u 94/193 (48,7%) pacjentów. 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  $\geq 3$  stopnia, określone jako związane ze stosowanym leczeniem (ogółem 33/193 (17,1%) pacjentów).

Do podstawowych ograniczeń analizy należy zaliczyć: brak wyników BADANIA 1540 dotyczących pacjentów z mCSCC leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg. opublikowanych w formie pełnotekstowej, brak wysokiej jakości randomizowanych badań z grupą kontrolną, brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji, brak grupy kontrolnej oraz zaślepienia, mała liczebność i krótki okres trwania Badania 1540.

#### Skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnej

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu we wskazaniu nawrotowy/przerzutowy rak płaskonabłonkowy podlega obecnie ocenie w ramach dwóch badań jedoramiennych II fazy – CARSKIN i KEYNOTE-629. Wyniki powyższych badań opublikowane są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Do badań włączano zarówno pacjentów z rakiem przerzutowym, jak i lokalnie zaawansowanym.

Łącznie do badania CARSKIN włączono 39 pacjentów. Wyniki analizowano łącznie dla obu grup. W badaniu odpowiedź na leczenie w 15 tyg. wystąpiła u 38,5% pacjentów, a odsetek pacjentów z kontrolą choroby wyniósł 51%. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 8,4 mies. W badaniu nie osiągnięto mediany OS. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 67% pacjentów, a 10% pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu TRAE.

W badaniu KEYNOTE-629 mediana trwania okresu obserwacji wyniosła 9,5 mies. (zakres 0,4 – 16,3 mies.). W badaniu spośród 105 pacjentów 34,3% uzyskało odpowiedź na leczenie. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby wyniósł 52,4%. Mediana PFS w badaniu wyniosła 6,9 mies., a mediana OS nie została osiągnięta. 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%).

### **Relacje 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 EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać z pozytywny.

Zarówno prof. Maciej Krzakowski, jak i prof. Bał wskazali na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem produktu Libtayo w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem skóry.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Wytyczne NCCN 2.2020 jako opcje preferowane w raku przerzutowym lub nawrotowym, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii, wymieniają cemiplimab i pembrolizumab. Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF-EADO-EORTC 2020 również 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.

Eksperti kliniczni prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr Wiesław Bał, ankietowani przez Agencję w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020 jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali leczenie objawowe.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych).

### **Konkurencyjność cenowa**

Koszt brutto jednego opakowania leku zawierającego jedną fiolkę 350 mg/ 7 ml oszacowany na podstawie zlecenia MZ wynosi ██████ PLN, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta to ██████ PLN brutto.

Należy zauważyć, iż w zleceniach MZ nr OT.422.54.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020 cena netto jednego opakowania produktu Libtayo wynosiła od ok. ██████ do ██████, a koszt 3 mies. terapii wynosił od ok. ██████.

Koszt ten jest ██████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ kosztu 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem, wynoszącego ok. 163 tys. PLN brutto.

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

W ramach prac nad wcześniejszym raportem otrzymano opinię prof. Krzakowskiego i dr Bała. Prof. Krzakowski oszacował liczebność populacji docelowej na 50 pacjentów rocznie, natomiast dr Bał wskazał przedział od 40 do 50 pacjentów. W niniejszej analizie przyjęto, iż populacja docelowa pacjentów wyniesie 50 osób rocznie.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 50 pacjentów przez 3-miesiące, przyjmując koszty leku Libtayo na podstawie zlecenia MZ wyniesie ██████.

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną – lekiem Keytruda (pembrolizumab) wynoszą 8,1 mln PLN brutto przy uwzględnieniu kosztu na podstawie Obwieszczenia MZ.

### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.08.2020 r. znak PLD.4530.2266.2020.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml

we wskazaniu:

- rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7 - skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem)

W ramach doprecyzowania wskazania w załączniku do zlecenia MZ wskazano, iż chorobę rozpoznano u pacjenta w 2019 r. Rak płaskonabłonkowy obejmuje kikut lewej nogi (pacjent po amputacji urazowej podudzia lewego w 1995 r.). Pacjent był wielokrotnie operowany i poddawany radioterapii. Obecnie doszło u pacjenta do rozsiewu do węzłów chłonnych, a patologiczna masa obecna jest w miednicy mniejszej. Zmiany są nieoperacyjne. Nie ma możliwości poddania pacjenta chemioterapii pochodnymi platyny ze względu na wystąpienie ostrej niewydolności nerek po podaniu gentamycyny.

Prof. dr hab. Med. Piotr Potemski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii kilinicznej) potwierdził zasadność wniosku i dodał, iż wyniki badania II fazy wskazują na znaczną aktywność przeciwciał w tym wskazaniu.

Niniejszy produkt leczniczy był dotychczas przedmiotem oceny Agencji czterokrotnie w 2020 r. we wskazaniach różniących się od obecnie analizowanego jedynie lokalizacją:

- w raku płaskonabłonkowym skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5 - inne nowotwory złośliwe skóry tułowia) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 142/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 67/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r.)
- w raku płaskonabłonkowym skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 66/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r.)
- rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3 – skóra innych i nieokreślonych części twarzy, C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 150/2020 z dnia 22 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 73/2020 z dnia 25 czerwca 2020 r.)
- rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 151/2020 z dnia 22 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 74/2020 z dnia 25 czerwca 2020 r.)

Obecnie w Agencji produkt Libtayo podlega ocenie w ramach programu lekowego.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Rak płaskonabłonkowy (rak kolczystokomórkowy, ang. carcinoma spinocellulare, carcinoma planoepitheliale, spinalioma, squamous cell carcinoma, SCC) wywodzi się z komórek keratynizujących naskórka. Charakteryzuje się powolnym wzrostem, zdolnością do tworzenia przerzutów, a późno zdiagnozowany może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek i powstania poważnych defektów estetycznych. Rak płaskonabłonkowy skóry znacznie częściej niż rak podstawnokomórkowy skóry (ang. basal cell carcinoma, BCC) daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Ryzyko tworzenia przerzutów szacuje się na ok. 4% wszystkich przypadków SCC, co decyduje o jego znacznie wyższej złośliwości oraz większej śmiertelności w porównaniu z BCC.

źródło: Lesiak 2019 (PTD)

#### Epidemiologia

Rak płaskonabłonkowy skóry najczęściej występuje u chorych o jasnym fototypie skóry, zazwyczaj powyżej 50. roku życia, najczęściej w skórze uszkodzonej promieniowaniem UV, na podłożu rogowacenia słonecznego, leukoplakii lub w bliznach poparzeniowych. Główną lokalizacją nowotworzenia jest skóra twarzy, zwłaszcza



okolica nosa, małżowiny usznej, wargi dolnej, skóra okolicy czołowo-ciemieniowej u łysych mężczyzn oraz skóra grzbietów rąk. Rak płaskonabłonkowy może także powstać na błonach śluzowych lub na ich granicy, a także na skórze tułowia.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka skóry w Polsce w latach 2015-2017 r. na podstawie danych KRN.

**Tabela 1 Zachorowalność i śmiertelność z powodu raka skóry ICD-10 C44 w Polsce w latach 2015-2017**

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C44			Zgony pacjentów z rozpoznaniem C44		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2015	6 216	6 654	12 870	697	726	1 423
2016	5 747	6 398	12 145	435	472	907
2017	6 453	7 025	13 478	39	39	78

Raki skóry stanowią 75% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2017 r. w Polsce na raka skóry ICD-10 C44 zachorowało 13 478 pacjentów (6 453 pacjentów stanowili mężczyźni, a 7 025 pacjentów stanowiły kobiety). Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 - 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane 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 w 2017 r. było ok. 81 – 108 pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry.

źródło: Lesiak 2019 (PTD), Rudkowski 2018 (PTOK), <http://onkologia.org.pl> (dostęp: 2.06.2020 r.)

### Rokowanie

Rokowanie chorych ze stwierdzonymi zmianami przerzutowymi do węzłów chłonnych jest znacząco gorsze niż w przypadkach choroby ze zmianami lokalnymi. Rak płaskonabłonkowy skóry daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych w ok. 5% przypadkach.

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

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 z lokalnymi zmianami wynosi 88% w grupie kobiet i 82% w grupie mężczyzn, natomiast w przypadku pacjentów z chorobą zaawansowaną wskaźnik ten jest niższy i wynosi 64% w populacji kobiet i 51% w populacji mężczyzn.

źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-skory/> (data dostępu: 29.05.2020 r.), EORTC 2020

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych otrzymanych w ramach prac nad opracowaniem OT.422.54.2020/ OT.56.2020/ OT.62.2020/ OT.63.2020, dotyczącym zleceń we wskazaniu nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry w innych lokalizacjach (ICD10: C44.3, C44.4, C44.5). Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4, C44.5)</b>		
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Zarówno prof. dr hab. Maciej Krzakowski, jak i prof. Bał wskazali, iż zaznaczone powyżej aspekty mogą być skutkiem zaawansowanej choroby nowotworowej.

## 2.3. Oceniana technologia

**Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Libtayo]**

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	L btayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 350 mg/7 ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7)</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy Libtayo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	350 mg co 3 tygodnie podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

źródło: ChPL Libtayo (dostęp 31.08.2020 r.), Zlecenie MZ

Zgodnie z ChPL Libtayo produkt ten w monoterapii jest zarejestrowany warunkowo do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Biorąc pod uwagę fakt, iż u analizowanego pacjenta występuje nieoperacyjny, przerzutowy rak skóry (przerzuty do węzłów chłonnych i miednicy mniejszej), który w przeszłości był operowany i poddawany radioterapii, wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Libtayo.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (kolczystokomórkowym) skóry kończyn dolnych wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed, stanowiące aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego 27.05.2020 r. w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.08.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym (kolczystokomórkowym) skóry w stadium nieresekcyjnym z istniejącymi przerzutami	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	cemiplimab w dawce 350 mg podawany co 3 tygodnie we wlewie dożylnym przez 30 minut lub w dawce równoważnej	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu lub listu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu przeprowadzonego w maju 2020 r. w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020 odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, które spełniało kryteria włączenia do analizy, opisane w publikacji Migden 2018, abstraktach Rischin 2019 i 2020, Guminski 2019 oraz Migden 2020. W analizie przedstawiono wówczas wyniki skuteczności uzyskiwane w grupie pacjentów z chorobą przerzutową (pominięto wyniki dla populacji z rakiem miejscowo zaawansowanym).

W ramach obecnej aktualizacji przeglądu odnaleziono publikację pełnotekstową Rischin 2020a, w której przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 20 września 2018 r. Data odcięcia danych uwzględnionych w niniejszej publikacji jest zgodna z datą odcięcia danych w abstrakcie Rischin 2019 i Guminski 2019. Niemniej, wyniki przedstawione w abstrakcie Rischin 2019 i publikacji Rischin 2020 nieznacznie się różnią, ze względu na fakt, iż po zamknięciu bazy danych, niezależna komisja zauważyła błąd w początkowej ocenie pacjenta z grupy stosującej cemiplimab 350 mg co 3 tyg., co zostało skorygowane w publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a. W związku z powyższym, dla daty odcięcia danych 20.09.2018 r. zaprezentowano wyniki z publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a, pomijając dane zaprezentowane w abstrakcie Rischin 2019. W ramach publikacji

Rischin 2020a uaktualniono również dane dotyczące długotrwałej kontroli choroby w grupie stosującej cemiplimab 3mg/kg m.c. co 2 tyg., gdyż u 1 pacjenta wystąpiła odpowiedź na leczenie po wycofaniu zgody na udział w badaniu.

Podsumowując, poniżej zaprezentowano opis badania i wyników przedstawionych we wcześniejszym raporcie zaktualizowane o najnowszą publikację Rischin 2020a.

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.

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

W przypadku technologii alternatywnej – pembrolizumabu wyniki skuteczności i bezpieczeństwa opisano na podstawie dwóch badań przedstawionych jedynie w formie abstraktów konferencyjnych: CARSKIN (Maube 2019) oraz KEYNOTE-629 (Grob 2019).

**Tabela 5. Skrócona charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>BADANIE 1540 Migden 2018, Rischin 2020a abstrakty konferencyjne: Rischin 2020, Migden 2020</b>  <b>oraz NCT02383212 i NCT02760498</b>  <b>Źródło finansowania:</b>  <i>Regenron Pharmaceuticals i Sanofi</i></p>	<p><b>Badanie II fazy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nierandomizowane</li> <li>- wielośrodkowe (światowe)</li> <li>- populację podzielono na 5 grup, ostatecznie opisano wyniki uzyskane w 3 grupach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pacjenci z chorobą w stadium przerzutowym: przerzuty odległe i przerzuty do węzłów chłonnych (mCSCC) – cemiplimab (CEM) podawany w dawce 3 mg/kg m.c. iv co 2 tyg.</u></li> <li>• Pacjenci z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym CSCC (laCSCC) – cemiplimab podawany w dawce 3 mg/kg m.c. iv co 2 tyg.</li> <li>• <u>Pacjenci z chorobą w stadium przerzutowym: przerzuty odległe i przerzuty do węzłów chłonnych – cemiplimab podawany w dawce 350 mg iv co 3 tyg.</u></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o cemiplimab - 3 mg/kg m.c. iv podawany przez 30 minut co 2 tyg. (populacja z rakiem lokalnie zaawansowanym i rakiem przerzutowym)</li> <li>o cemiplimab – 350 mg iv podawany przez 30 minut co 3 tyg. (populacja z rakiem przerzutowym)</li> </ul> <p><b>Mediana czasu trwania terapii (zakres):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>mCSCC – CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg – 96 tyg.</u> lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub potwierdzonej progresji choroby</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym skóry (ang. CSCC–cutaneous squamous cell carcinoma) z przerzutami odległymi lub do węzłów chłonnych, lub obydwoma rodzajami (grupa 1) oraz pacjenci z lokalnie zaawansowaną chorobą (grupa 2)</li> <li>• Stan sprawności według ECOG 0-1</li> <li>• Odpowiednia funkcja narządów (nerek i wątroby)</li> <li>• Obecność przynajmniej jednej mierzalnej zmiany według RECIST wersja 1.1</li> <li>• Przeciwwskazania do radioterapii i leczenia operacyjnego</li> <li>• Oczekiwana długość życia <math>\geq</math> 12 tyg.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W trakcie lub w okresie 5 lat od przyjmowania terapii immunosupresyjnej w związku z chorobą immunologiczną lub stosowanie w przeszłości anty-PD-1 lub terapii przeciw receptorowi programowanej śmierci 1</li> <li>• Przeszczepienie narządów</li> <li>• Obecność innych nowotworów, chyba że nowotwór był w fazie przedinwazyjnej lub uznano go za niezagrażający życiu (przykładowo rak podstawnomórkowy)</li> <li>• Pacjenci z nowotworami krwi</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>mCSCC – CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg. N=59</u></li> <li>• <u>laCSCC – CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg. N=78</u></li> <li>• <u>mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. N=56</u></li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy badanie II fazy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek odpowiedzi oceniany w niezależnym centralnym przeglądzie* wg kryteriów oceny odpowiedzi w nowotworach litych RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) w wersji 1.1 dla skanów i kryteriów WHO dla zdjęć<sup>^</sup></li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe badania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie w niezależnym centralnym przeglądzie i w ocenie badacza – mierzony od czasu spełnienia kryteriów dla odpowiedzi całkowitej lub częściowej, którekolwiek nastąpiło pierwsze do czasu zaraportowania nawrotu lub progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny/ oceniano jedynie u pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią tj. odpowiedzią całkowitą lub częściową</li> <li>• Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w niezależnym centralnym przeglądzie i w ocenie badacza mierzone od czasu włączenia do badania do pojawienia się nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>• Przeżycie całkowite</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg</u> – 54 tyg. lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub potwierdzonej progresji choroby.</li> </ul>	<p>Analizę wyników przeprowadzono w populacji ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia – oceniana z zastosowaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – zmiana w punktacji raportowanej przez pacjenta**</li> <li>• Toksyczność</li> </ul> <p><b>Analiza dodatkowa</b> Czas trwania kontroli choroby oceniana jako stosunek pacjentów bez progresji choroby przez przynajmniej 105 dni</p>

^Ocena zmian: Odpowiedź całkowita (CR) – zanik wszystkich zmian, wszystkie węzły chłonne (zarówno stanowiące cel terapii, jak i nie stanowiące celu terapii) musiały uzyskać redukcję w krótkiej osi; Częściowa odpowiedź (PR) – przynajmniej 30% zmniejszenie sumy wymiarów zmiany w porównaniu z wartością wyjściową; Progresja choroby (PD) – przynajmniej 20% zwiększenie sumy wymiarów zmiany, odnosząc się do najmniejszej sumy wymiarów zmiany uzyskanej w badaniu (niekoniecznie początkowej); dodatkowo poza względną zmianą 20%, suma wymiarów powinna być wyższa o przynajmniej 5 mm (pojawienie się nowych zmian również traktowano jako progresję choroby)

\*Hipoteza 0 dla pierwszorzędnego punktu końcowego zakładała, iż dolna granica przedziału ufności dla ORR wykluczy wynik uzyskiwany przez historyczną grupę kontrolną, który nie był istotny klinicznie. Tym samym w BADANIU 1540 przyjęto, że jeśli dolny limit 95% przedziału ufności dla wyniku uzyskanego dla parametru ORR przekroczy 15% dla pacjentów z nowotworem przerzutowym, wynik będzie istotny klinicznie

\*\*Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 umożliwia ocenę upośledzenia poszczególnych funkcji (fizycznych, czynnościowych, emocjonalnych, poznawczych, społecznych) oraz objawów i innych aspektów związanych z chorobą nowotworową (zmęczenie, mdłości i wymioty, ból, duszności, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki, problemy finansowe), a także ogólną ocenę stanu zdrowia pacjenta i jakości życia. Moduły dot. funkcjonowanie pacjenta oraz objawy ocenia się za pomocą 4-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza brak upośledzenia funkcji/bardzo silne objawy, a 4 –bardzo duże upośledzenie funkcji/bardzo silne objawy.

CSCC – rak kolczystokomórkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma), CEM – cemiplimab

Pacjenci byli oceniani co 8 lub 9 tygodni (odpowiednio u pacjentów otrzymujących dawkę 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub 350 mg co 3 tyg.) poprzez badania obrazowe. Wyniki badań obrazowych całego ciała były oceniane według kryteriów RECIST 1.1. Wykonywano również zdjęcia cyfrowe skóry i oceniano je zgodnie ze sprecyzowanymi w protokole badania kryteriami odpowiedzi.

### Ograniczenia badań i analizy

- 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 pierwszorzędnego 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.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### SKUTECZNOŚĆ

Poniżej przedstawiono ocenę skuteczności cemiplimabu (CEM) w przerzutowym raku kolczystokomórkowym skóry (mCSCC) opracowaną na podstawie wyników badania II-fazy – Study 1540. Przedstawiono wyniki dotyczące CEM stosowanego w dawkach 350 mg co 3 tyg. lub 3 mg/kg mc. co 2 tyg. raportowane w abstraktach i posterach konferencyjnych Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.) i Migden 2020 (ocena jakości życia) oraz publikacji Rischin 2020a (data odcięcia danych: 20.09.2018 r.).

Zaprezentowano również wyniki z publikacji pełnotekstowej Migden 2018, w której przedstawiono dane dotyczące CEM w schemacie dawkowania 3 mg/kg mc. co 2 tyg. - data odcięcia danych 27.10.2017 r.

**Tabela 6. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności cemiplimabu w populacji mCSCC raportowanych w BADANIU 1540, w zależności od daty odcięcia danych oraz schematu dawkowania**

Punkt końcowy*	CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (N = 59)			CEM 350 mg co 3 tyg. (N = 56)		
	Migden 2018 <sup>a#</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>	
Mediana okresu obserwacji (zakres), mies.	11,0 (1,1-17,0)	16,5 (1,1-26,6)	18,5 (1,1-36,1)	8,1 (0,6-14,1);	17,3 (0,6-26,3)	
OS	mediana [mies.]	NO	NO	NO	NO	
	K-M, ≥12 miesięcy, %, (95%CI)	80,6 (67,7; 88,8)	81,3 (68,7; 89,2)	NR <sup>&amp;</sup>	76,1 (56,9; 87,6)	NR <sup>&amp;</sup>
PFS	mediana (95%CI) [mies.]	NO	18,4 (6,8; NE)	NR <sup>&amp;</sup>	10,4 (3,6; NE)	NR <sup>&amp;</sup>
	K-M, ≥12 miesięcy, %, (95%CI)	53 (37,0; 66,0)	52,9 (39,0; 65,0) <sup>^</sup>		47,4 (29,6; 63,3) <sup>^</sup>	
Odpowiedź na leczenie	ORR, % (95%CI) wg ICR	47,5 (34,3; 60,9)	49,2 (35,9; 62,5)	50,8 (37,5; 64,1)	41,1 (28,1; 55,0) <sup>^^</sup>	42,9 (29,7; 56,8)
	CR, n/N (%)	4/59 (7)	10/59 (17)	12/59 (20,3)	3/56 (5,4)	9/56 (16,1)
	PR, n/N (%)	24/59 (41)	19/59 (32)	18/59 (30,5)	20/56 (36)	15/56 (26,8)
	SD, n/N (%)	9/59 (15)	9/59 (15)	9/59 (15,3)	8/56 (14)	10/56 (17,9)
	Nie CR/ nie progresja, n/N (%)	4/59 (7)	4/59 (7)	3/59 (5,1)	5/56 (9)	2/56 (3,6)
	PD, n/N (%)	11/59 (19)	10/59 (17)	10/59 (16,9)	14/56 (25)	34/56 (17,6)
	NE, n/N (%)	7/59 (12)	7/59 (12)	7/59 (11,9)	6/56 (11)	19/56 (19,8)
DOR	mediana (95%CI) [mies.]	NO (NE, NE)	NO (20,7, NE)	NR (20,7; NE)	NO (NE, NE)	NR (NE, NE)
	pacjenci z DOR ≥6 miesięcy, %	16/28 (57)	27/29 (93)	NR	14/22 (64)	NR
	pacjenci z DOR ≥12 miesięcy, %	1/28 (4) <sup>^</sup>	22/29 (76)	NR	0 <sup>^</sup>	NR
	K-M, 8 mies. DOR, % (95%CI)	Bd	Bd	Bd	95,0 (69,5; 99,3)	bd

Punkt końcowy*		CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (N = 59)			CEM 350 mg co 3 tyg. (N = 56)	
		Migden 2018 <sup>a#</sup>	Rischin 2020 <sup>a#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>	Rischin 2020 <sup>a#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>
	K-M, ≥12 mies. DOR, % (95%CI)	NR	88,9 (69,3; 96,3)	89,5 (70,9; 96,5)	NE	91,7 (70,6; 97,8)
	K-M, ≥24 mies. DOR, % (95%CI)	NR	NR	68,8 (46,9; 83,2)	NE	NE
Czas do uzyskania odp. na leczenie	Mediana (IQR) [mies.]	1,9 (1,7 – 6,0)	1,9 (1,7 – 9,1)	1,9 (1,8 – 2,0)	2,1 (2,0 – 8,3)	2,1 (2,1 – 4,2)
Kontrola choroby, % (95%CI)		NR	71,2 (57,9; 82,2)	71,2 (57,9; 82,2)	64,3 (50,4; 76,6)	64,3 (50,4; 76,6)
Długotrwała kontrola choroby, % (95%CI) <sup>^^</sup>		61,0 (47,5; 73,5)	61,0 (47,4; 73,5)	61,0 (47,4; 73,5)	57,1 (43,2; 70,3)	57,1 (43,2; 70,3)

a – data odcięcia: 27.10.2017 r. (primary analysis dla grupy stosującej dawkę zależną od masy ciała); b – data odcięcia: 20.09.2018 r. (primamry analysis dla grupy stosującej stałą dawkę i follow up dla grupy stosującej dawkę zależną od masy ciała); c – data odcięcia: 11.10.2019 r.;

\*podano wyniki uzyskane w ocenie niezależnej komisji;

<sup>#</sup>publ kacja pełnotekstowa;

<sup>§</sup>abstrakt konferencyjny;

<sup>^</sup>wyn k na podstawie EPAR – 53,1 (39,1; 65,2) w grupie stosującej cemiplimab 3mg/kg m.c. co 2 tyg., 44,6 (26,5; 61,3) w grupie stosującej cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tyg.

<sup>^^</sup>ocena badacza 51,8 (38,0; 65,3)

<sup>&</sup>w doniesieniu nie przedstawiono odrębnych wyników dotyczących OS i PFS dla badanych grup. Skumulowane wyn ki dla populacji całkowitej badania przedstawiono w dalszej części opracowania.

<sup>^^</sup>definiowana jako brak progresji przez przynajmniej 105 dni

Skróty: OS – przeżycie całkowite, ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie; PFS – przeżycie bez progresji choroby; DOR – czas trwania odpowiedzi; NO – nie osiągnięta; NR – nie raportowano; NE – nie oznaczalne (ang. not estimable); K-M - estymacja metodą Kaplana-Meiera; PD – progresja choroby; ICR – centralna, niezależna komisja (ang. independent central review)

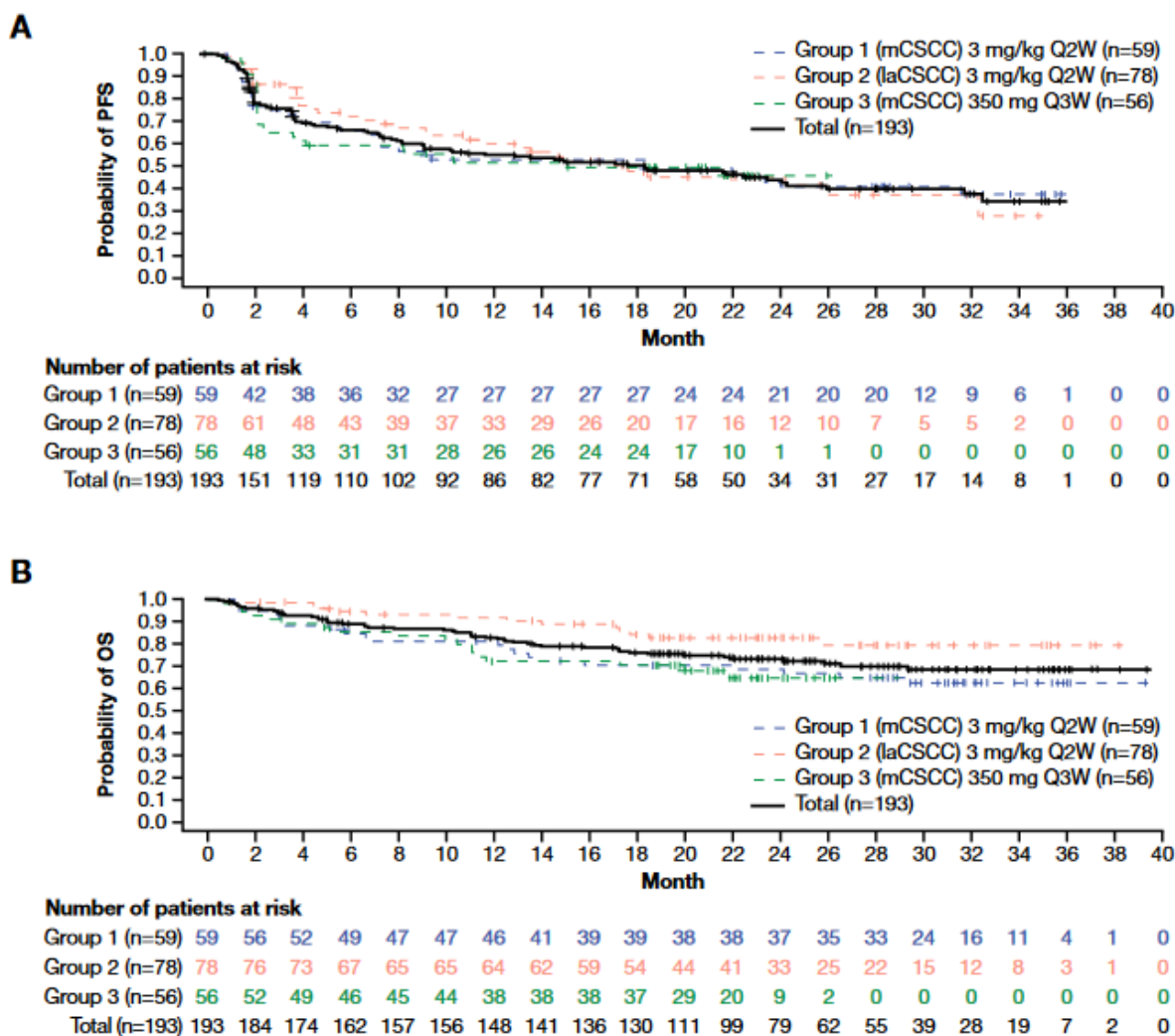
Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych punktach czasowych analizy.

### **Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

- **Rischin 2020 (abstrakt konferencyjny)** - data odcięcia danych: 11.10.2019 r.

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 OS i PFS u pacjentów z przerzutowym CSCC.

Podano natomiast skumulowane oszacowania dla trzech subpopulacji uwzględnionych w BADANIU 1540, tj. pacjentów mCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c., laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. oraz mCSCC - CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. 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%). Szczegółowy przebieg przeżycia w badanych grupach przedstawiają poniższe krzywe Kaplana-Meiera.



Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie bez progresji choroby (wykres A) oraz przeżycie całkowite (wykres B) w BADANIU 1540 w populacji z przerzutowym kolczystokomórkowym rakiem skóry (źródło: Rishin 2020)

- **Rischin 2020a (publikacja pełnotekstowa)** – data odcięcia danych: 20.09.2018 r.

CEM: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. (95% CI: 6,8; górna granica nie możliwa do oznaczenia). Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2) i 52,9% (95% CI: 39,0; 65,0).

CEM: 350 mg co 3 tyg.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące (95% CI: 3,6; górna granica nie możliwa do oszacowania). Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% (95%CI: 56,9; 87,6) i 47,4% (95%CI: 29,6; 63,3).

- **Migden 2018** – data odcięcia danych 27.10.2017 r.

CEM: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. – jedna analizowana grupa

Zgodnie z oceną wykonaną przez niezależną komisję (ICR, ang. independent central review), w momencie odcięcia danych nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w badanej grupie. Prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wyniosło 80,6% (95% CI: 67,7; 88,8).

Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie wykonanej przez niezależną komisję. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w 12. miesiącu wyniosło 53% (95% CI: 37,0; 66,0).



## **Odpowiedź na leczenie**

- **Rischin 2020 (abstrakt konferencyjny)** – data odcięcia danych: 11.10.2019 r.

CEM: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg.

Wskaźnik ORR wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1). Wystąpienie CR i PR obserwowano odpowiednio u 12/59 (20,3%) pacjentów i 18/59 (30,5%) pacjentów. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,8-2,0).

Mediana DOR nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo co najmniej 24 mies. DOR oszacowane metodą Kaplana-Meiera wyniosło 68,8% (95% CI: 46,9; 83,2). Wskaźnik osiągnięcia trwałej kontroli choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) wyniósł 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5).

CEM 350 mg co 3 tyg.

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 42,9% (95% CI: 29,7; 56,8). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 9/56 (16%) i 15/56 (27%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 14/56 pacjentów (25,0%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 2,1-4,2). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8).

Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) osiągnięto u 57,1% pacjentów (95% CI: 43,2; 70,3).

- **Rischin 2020a (publikacja pełnotekstowa)** – data odcięcia danych: 20.09.2018 r

CEM: 3 mg/kg mc. co 2 tyg.

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wyniósł 49,2% (95% CI: 35,9; 62,5%). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 10/59 (17%) i 19/59 (32%) pacjentów (CR – 4/59, PR – 25/59 w ocenie badaczy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,9 mies. (zakres: 1,7-9,1).

Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 20,7; górna granica nie możliwa do oznaczenia). Najdłuższy czas trwania odpowiedzi (DOR) raportowany w momencie odcięcia danych wyniósł 21,6 miesięcy (w czasie oceny odpowiedź nadal trwała). Co najmniej 12 mies. DOR obserwowano u 22/29 pacjentów (75,9%) odpowiadających na leczenie. Wskaźnik osiągnięcia trwałej kontroli choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) wyniósł 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5).

CEM: 350 mg co 3 tyg.

Według niezależnej komisji oceniającej, odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 41,1% (95% CI: 28,1; 55,0). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 3/56 (5,4%) i 20/56 (35,7%) pacjentów.

Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Co najmniej 6-cio miesięczny czas trwania odpowiedzi obserwowano u 14/22 (64%) pacjentów odpowiadających na leczenie.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,9 mies. (zakres: 2,0-8,3). Wskaźnik osiągnięcia trwałej kontroli choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) wyniósł 57,1% (95% CI: 43,2; 70,3).

- **Migden 2018 (publikacja pełnotekstowa)** – data odcięcia danych 27.10.2017 r.

CEM: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 47% (95% CI: 34,3; 60,9). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej i częściowej obserwowano odpowiednio u 4/59 (7%) i 24/59 (41%) pacjentów. Natomiast w subpopulacji pacjentów z odległymi i regionalnymi przerzutami wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie raportowano odpowiednio u 22/45 pacjentów (ORR=49%, 95% CI: 34; 64) oraz 6/14 pacjentów (ORR=49%, 95% CI: 18; 71). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) osiągnięto u 61,0% pacjentów (95% CI: 47,5; 73,5).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,9 mies. (zakres: 1,7-6,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, przy czym co najmniej 6-cio miesięczny czas trwania odpowiedzi obserwowano u 16/28 pacjentów (57%).

Progresja choroby wystąpiła u 3/28 pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi. W momencie odjęcia danych, leczenie CEM kontynuowano u 22/28 (82%), u których raportowano utrzymującą się odpowiedź na leczenie.

### Jakość życia

- Migden 2020

W abstrakcie Migden 2020 przedstawiono wyniki analizy post-hoc dotyczącej zmiany jakości życia pacjentów uczestniczących w BADANIU 1540. W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items). Oceny dokonywano na początku badania (ang. baseline) oraz każdego pierwszego dnia rozpoczynającego się cyklu leczenia. Wyniki raportowane na początku badania porównano z wynikami uzyskanymi w 3. i 12. cyklu leczenia.

Zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana w stosunku do wartości początkowej o  $\geq 10$  pkt) w ocenie odczuwania bólu. Raportowana w 3. cyklu istotna poprawa (różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wynosiła -11,5 pkt,  $p < 0,0001$ ) utrzymywała się podczas trwania leczenia (LSM w 12. cyklu: -14,3 pkt,  $p < 0,0001$ ).

W 3. cyklu obserwowano także IS poprawę jakości życia w zakresie występowania bezsenności, utraty apetytu i zaparc. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej. W 12. cyklu IS poprawę obserwowano również w domenach oceniających wpływ nudności i wymiotów na jakość życia. Z wyjątkiem IS pogorszenia jakości życia w zakresie występowania biegunki w 3. cyklu. Wyniki dla pozostałych domen/objawów pozostały stabilne w stosunku do wartości początkowej.

Istotną statystycznie poprawę w 3. i 12. cyklu leczenia odnotowano dla średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w obszarze funkcjonowania społecznego i emocjonalnego.

Istotną statystycznie poprawę w ramach domeny *Globalna ocena stanu zdrowia* raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej (LSM=11,1 pkt,  $p < 0,0001$ ).

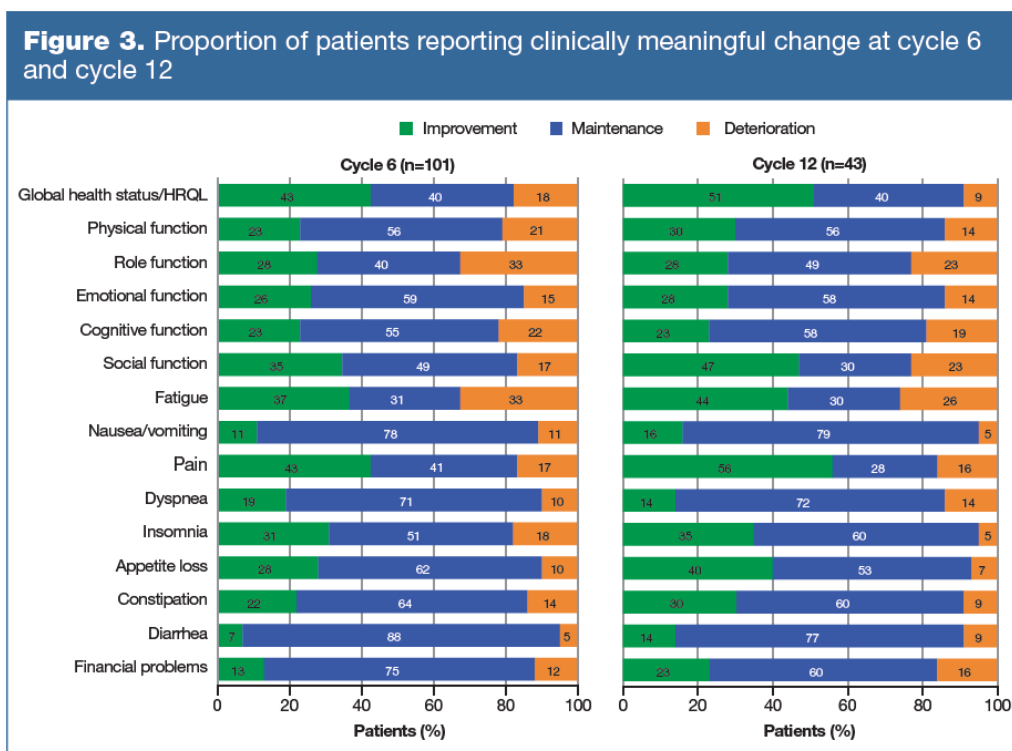
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

QLQ-C30 scale/item	Baseline, mean ± SD (n)	LS mean change ± SE (n)	
		Cycle 3	Cycle 12
Global health status/HRQL	65.1 ± 22.9 (150)	7.8 ± 1.6 (122)**	11.1 ± 2.6 (43)**
Functional scales <sup>†</sup>			
Physical function	80.1 ± 22.8 (151)	1.1 ± 1.3 (124)	4.0 ± 2.1 (43)
Role function	75.8 ± 30.0 (151)	0.4 ± 2.1 (123)	5.6 ± 3.4 (43)
Emotional function	80.2 ± 21.2 (151)	4.2 ± 1.3 (123)*	5.3 ± 2.2 (43)*
Cognitive function	83.4 ± 22.2 (151)	1.7 ± 1.4 (123)	2.5 ± 2.3 (43)
Social function	74.4 ± 31.8 (150)	5.3 ± 1.8 (122)*	8.6 ± 3.0 (43)*
Symptoms <sup>‡</sup>			
Fatigue	30.2 ± 24.6 (152)	-2.8 ± 1.7 (125)	-4.8 ± 2.8 (43)
Nausea/vomiting	4.6 ± 12.2 (152)	-1.6 ± 0.8 (125)*	-2.9 ± 1.3 (43)*
Pain	29.8 ± 30.4 (152)	-11.5 ± 1.9 (125)**	-14.3 ± 3.1 (43)**
Dyspnea	12.9 ± 23.4 (152)	0.7 ± 1.7 (125)	1.5 ± 2.9 (43)
Insomnia	27.4 ± 28.0 (151)	-9.1 ± 2.0 (123)**	-17.4 ± 3.3 (43)**
Appetite loss	19.5 ± 29.3 (152)	-8.4 ± 1.6 (124)**	-13.7 ± 2.7 (43)**
Constipation	13.6 ± 24.1 (152)	-4.5 ± 1.5 (125)*	-11.2 ± 2.5 (43)**
Diarrhea	4.9 ± 13.6 (150)	3.6 ± 1.4 (121)*	0.6 ± 2.3 (43)
Financial difficulty	19.1 ± 30.7 (150)	0.5 ± 2.0 (122)	-3.4 ± 3.3 (43)

\*\*P<0.001 and \*P<0.05 versus baseline. <sup>†</sup>Higher scores reflect better outcomes. <sup>‡</sup>Lower scores reflect better outcomes.

### Rysunek 2. Wyniki oceny jakości życia – różnice w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej – komponenty kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na podstawie abstraktu Migden 2020

W ramach posteru Migden 2020 przedstawiono również analizę: „responder analysis”. W ramach przeprowadzonego badania zaobserwowano, iż w 6. leczenia cyklu 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 12. cyklu leczenia. Szczegóły prezentuje poniższy rysunek.



**Rysunek 3. Wyniki oceny jakości życia – odsetek pacjentów raportujących zmiany w ocenie jakości życia, na podstawie abstraktu Migden 2020**

### BEZPIECZEŃSTWO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa CEM stosowanego u pacjentów z mCSS w dawkach 350 mg co 3 tyg. lub 3 mg/kg mc. co 2 tyg. raportowane w publikacji Rischin 2020a (data odcięcia danych: 20.09.2018 r.) oraz publikacji Migden 2018 (data odcięcia danych 27.10.2017 r.).

Dodatkowo na podstawie doniesienia Rischin 2020, raportującego dane z najdłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 20.10.2019 r.), przedstawiono skumulowane dane dla trzech subpopulacji uwzględnionych w BADANIU 1540, tj. pacjentów mCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c., laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. oraz mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg.

**Tabela 7. Wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa cemiplimabu raportowane w BADANIU 1540, w zależności od daty odcięcia danych oraz schematu dawkowania cemiplimabu**

Punkt końcowy*	Populacja mCSCC			Populacja mCSCC + laCSCC
	CEM 3 mg/ kg/ 2 tyg.		CEM 350 mg/ 3 tyg.	Rischin 2020 <sup>c§</sup>
	Migden 2018 <sup>a#</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	
AE ogółem, n/N (%)	59/59 (100,0)	59/59 (100,0)	54/56 (96,4)	192/193 (99,5)
AE, Stopnia ≥3, n/N (%)	25/59 (42,3)	30/59 (50,8)	22/56 (39,3)	94/193 (48,7)
Ciężkie AE, n/N (%)	21/59 (35,6)	24/59 (40,7)	22/56 (39,3)	NR
AE prowadzące do przerwania leczenia, n/N (%)	4/59 (6,8)	6/59 (10,2)	3/56 (5,4)	14/193 (7,3)
Zgon (ogółem, niezależnie od przyczyny), n/N (%)	11/59 (18,6)	NR	1 <sup>^^</sup> %	NR
AE prowadzące do zgonu, n/N (%)	3/59 (5,0)	6/59 (10,2)	1/56 (1,8)	0 <sup>^</sup>

\*liczba pacjentów, u których raportowano wystąpienie zdarzenia; a – data odcięcia: 27.10.2017 r.; b – data odcięcia: 20.09.2018 r.; c – data odcięcia: 20.10.2019, mediana okresu dla skumulowanej populacji 9,4 mies.;

# publikacja pełnotekstowa; § abstrakt konferencyjny; ^ nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji; % w raporcie EPAR (data odcięcia danych 30.06.2018 r.) wskazano, iż zgon wystąpił

u 8/56 (14,3%); ^ w publikacji Rischin 2020a zareportowano dodatkowo zgon 1 pacjenta – przyczyną zgonu był krwiak tętnicy w guzie lewej nogi, mierzącego 12,5 cm – zgon nie był związany z leczeniem

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane; CEM – cemiplimab; NR – nie raportowano

- **Rischin 2020** (abstrakt konferencyjny) – data odcięcia danych: 11.10.2019 r., całkowita populacja objęta badaniem: pacjenci mCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg mc., laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg/2 tyg. oraz mCSCC – CEM w dawce 350 mg/3 tyg.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events) należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), oraz nudności (23,8%). Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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.

- **Rischin 2020a** (publikacja pełnotekstowa) – data odcięcia danych: 20.09.2018 r., pacjenci mCSCC,

CEM w dawce 3 mg/kg mc.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących cemiplimab należały: biegunka (28,8%), zmęczenie (25,4%) oraz nudności (23,7%). Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ , które odnotowano u więcej niż jednego pacjenta to: zapalenie tkanki łącznej (6,8%), zapalenie płuc - pneumonitis (5,1%), anemia (3,4%), duszność (3,4%), hiperkalcemia (3,4%), nowy pierwotny CSCC (3,4%), wysięk opłucnowy (3,4%) oraz zapalenie płuc (3,4%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 6/59 (10,2%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane określone jako związane ze stosowanym leczeniem (TREA) notowano ogółem u 46/59 (78,0%) pacjentów. TREA  $\geq 3$  stopnia obserwowano u 9/56 pacjentów, w tym: zapalenie płuc - pneumonitis (5,1%), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), zapalenie jelita grubego, stan splątania, obniżenie poziomu limfocytów, biegunka, wrzód dwunastnicy, zapalenie przełyku, zapalenie przysadki, ból szyi, zapalenie stawów oraz krwawienie jelita cienkiego (raportowane u pojedynczych pacjentów (1,7%).

Nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji (we wcześniejszym okresie AE prowadzące do zgonu raportowano u 3 pacjentów).

CEM w dawce 350 mg/3 tyg.

Do momentu odcięcia danych odnotowano wystąpienie jednego zgonu (1/56, 1,8%), dla którego jako przyczynę wskazano wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych obserwowano u 54/56 (96,4%) pacjentów leczonych CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events) należały: biegunka (17,9%), zmęczenie (28,6%) oraz nudności (17,9%). Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  oraz ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 22/56 (39%) pacjentów, najczęściej obserwowano anemię. Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 3/56 (5,4%) pacjentów.

## **SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PEMBROLIZUMABU**

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  $\leq 1$ ). W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie (RR) i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego przez 24 mies. podawanego dożylnie w dawce 200 mg co 3 tyg. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła odpowiedź na leczenie

(RR) oceniana w 15 tyg. leczenia z zastosowaniem kryteriów RECIST v1.1 przez niezależny komitet na podstawie wyników tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

Od marca 2017 r. do stycznia 2018 r. do badania włączono 39 pacjentów (79% mężczyzn, mediana wieku 79 lat). U 18% pacjentów stwierdzono chorobę lokalnie zaawansowaną, u 62% pacjentów występowały przerzuty do węzłów chłonnych, natomiast u 21% występowały przerzuty odległe. Stan sprawności 38% pacjentów wynosił 0. Mediana przyjętych przez pacjentów infuzji wyniosła 8, natomiast mediana okresu obserwacji 10,2 mies. Piętnastu pacjentów stosowało pembrolizumab w czasie zgłoszenia abstraktu. Trzydziestu czterech pacjentów zostało ocenionych pod względem odpowiedzi na leczenie, natomiast u 39 oceniono bezpieczeństwo.

Odpowiedź na leczenie (RR) w 15 tyg. wystąpiła u 38,5% (95% CI: 24; 55%) pacjentów z populacji ITT – 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) 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 KYNOTE-629 stanowi jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy (NCT03284424), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym/przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym skóry. W badaniu pacjenci z nawrotowym/przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym otrzymywali do 35 infuzji pembrolizumabu w dawce 200 mg co 3 tyg. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana w skali RECIST v1.1. w niezależnym, zaślepionym centralnym przeglądzie w okresie ok 24 mies. ORR zdefiniowano w badaniu jako procent uczestników, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź całkowitą (cofnięcie się wszystkich zmian) lub odpowiedź częściową (co najmniej 30% zmniejszenie sumy wszystkich wymiarów zmian). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas trwania odpowiedzi (DOR), odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) i bezpieczeństwo. DOR, PFS i OS zostały oszacowane z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera. W abstrakcie przedstawiono wyniki analizy cząstkowej z trwającego badania.

Spośród 105 pacjentów włączonych do badania 76,2% stanowili mężczyźni. Mediana wieku pacjentów wyniosła 72 lata, 86,7% otrzymywała  $\geq 1$  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  $\geq 12$  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%).

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski ankietowany przez Agencję w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020 przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi u około 45% chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka płaskonabłonkowego (w tym – rak kolczystokomórkowy) skóry

oraz uzyskania 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wynoszącego – odpowiednio – około 60% i około 90% (badanie Migden 2020)”. Prof. Bal wskazał, iż odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosi od 40 do 50%, a około połowa pacjentów przeżywa rok bez progresji choroby.

### Informacje na podstawie ChPL

#### Działania niepożądane

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), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN).

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

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Większość reakcji o podłożu immunologicznym pojawia się w trakcie leczenia cemiplimabem, mogą one jednak również wystąpić po odstawieniu tego leku. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikację leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić.

- Reakcje związane z infuzją

Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z infuzją. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab.

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach FDA i URPL nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Avastin.

#### EMA

Na stronie EMA odnaleziono informację ze spotkania PRAC, które odbyło się w dniach 2-5 września 2019, podczas którego przedstawiono informację o przypadkach rozpoznania gruźlicy u pacjentów stosujących atelizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab. Podczas spotkania ustalono, iż zgłoszone sygnały powinny zostać poddane analizie i priorytyzacji.

Na spotkaniu, które odbyło się w dniach 9-12 marca wskazano na konieczność wprowadzenia zmian w informacji o produkcie Libtayo uwzględniając poniższe informacje:

[...] W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. [...]

#### *Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym*

[...] Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc oraz należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_pl.pdf)

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) 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.

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, którego opinię uzyskano podczas prac nad raportem OT.422.54.2020/OT.422.562020/ OT422.62.2020/ OT.422.63.2020, wskazał na podstawie badania Migden 2020, iż „istnieje możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi u około 45% chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka płaskonabłonkowego (w tym – rak kolczystokomórkowy) skóry oraz uzyskania 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wynoszącego – odpowiednio – około 60% i około 90%”. Działania niepożądane w stopniu 3. lub bardziej nasilone wystąpiły u około 45% chorych. Tym samym ekspert uznał, iż „zachowana jest korzystna proporcja między korzyściami i ryzykiem”.

Prof. Bał wskazał na istnienie dużej korzyści ze stosowania produktu leczniczego Libtayo przy umiarkowanym ryzyku. Jako najczęstsze działania niepożądane cemiplimabu ekspert wymienił: wysypkę, zmęczenie, biegunkę, niedoczynność tarczycy i niezakaźne zapalenie płuc.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 3.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <https://www.ptderm.pl>
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/guidelines>
- inne
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie z zastosowaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwano jedynie dokumenty opublikowane po 2018 r., ze względu na fakt, iż produkty Libtayo zostały zarejestrowane przez FDA we wrześniu 2018 r., a przez EMA w czerwcu 2019 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych: 2 polskie: PTOK 2018, PTD 2019, 1 europejskie: EDF, EADO, EORTC 2020, i 1 amerykańskie NCCN 2.2020. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polska</b> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018</p>	<p><u>Raki skóry</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia</li> </ul> <p>Nie ma danych dotyczących pacjentów z SCC (ang. squamous cell carcinoma, rak kolczystokomórkowy) w fazie rozsiewu, które potwierdzałyby jednoznacznie skuteczność chemioterapii z cisplatyną w monoterapii lub w kombinacji z 5-fluorouracylem, interferonem, kwasem cis-retinowym. Dostępne są doniesienia o potencjalnej skuteczności inhibitorów EGFR (cetuksymab, gefitynib), które wymagają jednak przeprowadzenia dalszych badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne</li> </ul> <p>W przypadku pacjentów z rakiem podstawnomórkowym lub SCC o zaawansowaniu regionalnym lub systemowym, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, należy rozważyć włączenie do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</i></p>
<p><b>Polska</b> Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2019</p>	<p><u>Rak kolczystokomórkowy skóry i rak z komórek Merkla. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie ogólne</li> </ul> <p>Dowody potwierdzające skuteczność leczenia ogólnego klasycznymi cytostatykami w zaawansowanych postaciach SCC są ograniczone. Brakuje badań klinicznych III fazy, które potwierdziłyby skuteczność schematów opartych na cisplatynie, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z 5-FU, windezyną i interferonem.</p> <p>Dane dotyczące potencjalnej skuteczności klasycznych cytostatyków oraz inhibitorów EGFR w leczeniu przerzutów SCC wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych z udziałem większej grupy pacjentów z SCC w fazie rozsiewu.</p> <p>Trwają badania kliniczne nad skutecznością terapii z zastosowaniem przeciwciał anti-PD-1 (programmed cell death protein-1, receptor programowanej śmierci-1) u pacjentów z rozpoznaniem SCC o zaawansowaniu regionalnym i układowym (<b>cemiplimab</b>, pembrolizumab).</p> <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</i></p>
<p><b>Europa</b> European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EDF, EADO, EORTC)</p>	<p><u>Inwazyjny rak płaskonabłonkowy skóry – leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie systemowe           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunoterapia – inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego</li> </ul> <p>U pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego ani do radioterapii zaleca się stosowanie w pierwszej linii przeciwciał anti-PD-1: <b>cemiplimab</b> (badanie I i II fazy), pembrolizumab (badanie I i II fazy – dostępne dane pochodzą z abstraktu) (poziom dowodów 2, siła zaleceń A; konsensus – 100%)</p> <p>W wytycznych wskazano, iż cemiplimab jest obecnie jedynym zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu w Europie lekiem, podczas gdy pembrolizumab jest obecnie analizowany w ramach badań klinicznych.</p> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory EGFR</li> </ul> <p>Cetuksymab może być stosowany u pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie uzyskali odpowiedzi lub u których występuje nietolerancja na immunochemioterapię. Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią jest opcją preferowaną w porównaniu z cetuksymabem stosowanym w monoterapii. (poziom dowodów 3, siła zaleceń C; konsensus – 80%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chemioterapia</li> </ul> <p>Chemioterapia może być stosowana u pacjentów po niepowodzeniu lub z brakiem tolerancji immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał anti-PD1. Chemioterapia oparta na związkach platyny stanowi opcję preferowaną. Chemioterapia jest bardziej efektywna w połączeniu z inhibitorami EGFR lub radioterapią. (poziom dowodów 3-4, siła zaleceń C; konsensus – 90%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najlepsze leczenie wspomagające</li> </ul> <p>Przed wprowadzeniem na rynek przeciwciał anti-PD-1 wszystkie terapie stosowane w zaawansowanym raku kolczystokomórkowym miały charakter paliatywny. W celu poprawy ogólnej jakości życia pacjentów w ramach terapii paliatywnej należy wziąć pod uwagę stan odżywienia pacjenta, aspekty psychologiczne, socjalne i potrzeby egzystencjalne. Leczenie wspomagające pacjentów z nowotworem skóry uwzględnia redukcję objawów, zapobieganie/leczenie zakażeń, kontrolę krwawień i odpowiednią terapię bólu. (poziom dowodów 2, siła zaleceń B; konsensus – 95%)</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 – Przegląd systematyczny badań randomizowanych</li> <li>2 – Badania randomizowane lub badania obserwacyjne z wyraźnym efektem</li> <li>3 – Badania nierandomizowane/ badania follow-up</li> <li>4 – Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne, badania z historyczną grupą kontrolną</li> <li>5 – Uzasadnienie na podstawie mechanizmu działania</li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – Silna rekomendacja  B – Rekomenduje się  C – Słaba rekomendacja  X – Nie rekomenduje się  0 – Rekomendacja odłożona, ze względu na brak wystarczających dowodów</p>
NCCN 2.2020 2020 (Stany Zjednoczone)	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka kolczystokomórkowego skóry</u></b></p> <p>Terapia systemowa miejscowego nawrotu lub odległych przerzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>cemiplimab</b> jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia operacji / radioterapii</li> <li>○ pembrolizumab jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia operacji / radioterapii</li> <li>○ udział w badaniu klinicznym</li> <li>○ jeśli pacjenta nie można zakwalifikować do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych lub badania klinicznego <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna ± fluorouracyl</li> <li>▪ inhibitory EGFR (np.: cetuksymab)</li> <li>▪ karboplatyna (kategoria 3b)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano</p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</p>

SCC – ang. squamous cell carcinoma, rak kolczystokomórkowy; PD-1 – ang. programmed cell death protein-1, receptor programowanej śmierci-1; EGFR – ang. epidermal growth factor receptor, receptor naskórkowego czynnika wzrostu

## Opis odnalezionych wytycznych

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 EGFR i chemioterapia w połączeniu z inhibitorami EGFR zalecane są natomiast w przypadku braku uzyskania odpowiedzi lub nietolerancji przeciwciał anty-PD-1.

W wytycznych NCCN 2.2020 jako opcje preferowane w raku przerzutowym lub nawrotowym, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii, wskazywane są cemiplimab i pembrolizumab.

#### **Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej**

W odnalezionych europejskich i amerykańskich wytycznych, jako terapia I linii u pacjentów z rozsiałym, miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego i radioterapii wymieniane są przeciwciała anty-PD-1, a wśród nich cemiplimab i pembrolizumab. W wytycznych EDF, EADO, EORTC 2020 wskazano, iż cemiplimab jest obecnie jedynym zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu w Europie lekiem, podczas gdy pembrolizumab jest obecnie analizowany w ramach badań klinicznych. W związku z powyższym uznano, iż pembrolizumab stosowany off-label może stanowić ewentualny komparator dla technologii lekowej stosowanej we wskazaniu rejestracyjnym.

Eksperci kliniczni prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr Wiesław Bał, ankietowani przez Agencję w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020 jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali leczenie objawowe. Prof. Krzakowski wskazał jednocześnie, iż chemioterapia w tych wskazaniach jest nieskuteczna.

Podsumowując, zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych).

## 6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Libtayo oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ. Produkt leczniczy Libtayo nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych, poza dostępem w ramach RDTL.

W aktualnym zleceniu podano informację, iż cena netto opakowania leku Libtayo wynosi [REDACTED] (cena uwzględnia marżę hurtową). Zgodnie ze zleceniami MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 5 podań leku w dawce 350 mg co 3 tygodnie.

Koszt brutto jednego opakowania leku zawierającego jedną fiolkę 350 mg/7 ml oszacowany na podstawie zlecenia MZ wynosi [REDACTED] PLN, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta to [REDACTED] PLN brutto.

Należy zauważyć, iż w zleceniach MZ nr OT.422.54.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020 cena netto jednego opakowania produktu Libtayo wynosiła od ok. [REDACTED] do [REDACTED], a koszt 3 mies. terapii wynosił od ok. [REDACTED].

Koszt jednego opakowania leku Keytruda (pembrolizumab) zawierającego jedną fiolkę roztworu do infuzji, 25 mg/ml (1 fiol. 4 ml), oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. wynosi 16 251,42 PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (na podstawie badań CARSKIN i KEYNOTE-629) wyniesie ok. 163 tys. PLN brutto. [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej i komparatora.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) oraz technologii alternatywnej**

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [PLN]
<b>Libtayo (cemiplimab)</b>			
Według Zlecenia MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml (1 fiolka 4 ml)</b>			
Obwieszenie MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	14 331,06**	16 251,42	162 514,17

\*cena netto ze zlecenia MZ uwzględnia marżę hurtową;

\*\*cenę netto na podstawie Obwieszczenia MZ obliczono na podstawie urzędowej ceny zbytu pomniejszonej o VAT

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W ramach prac nad wcześniejszym raportem otrzymano opinię prof. Krzakowskiego i dr Bala. Prof. Krzakowski oszacował liczebność populacji docelowej na 50 pacjentów rocznie, natomiast dr Bal wskazał przedział od 40 do 50 pacjentów. W niniejszej analizie przyjęto, iż populacja docelowa pacjentów wyniesie 50 osób rocznie.

**Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto [PLN] 3-miesięcznej terapii Populacja docelowa – 50 pacjentów
<b>Libtayo (cemiplimab)</b>	
Według Zlecenia MZ	██████████
<b>Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml (1 fiol. 4 ml)</b>	
Według Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	<b>8 125 709</b>

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 50 pacjentów przez 3-miesiące, przyjmując koszty leku Libtayo na podstawie zlecenia wyniesie ██████████.

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną – lekiem Keytruda (pembrolizumab) wynoszą 8,1 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 i stniejącej umowy podziału ryzyka dla produktu Keytruda.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

Migden 2020	Migden MR, et al. Health-related quality of life (HRQL) in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) treated with cemiplimab: Post hoc exploratory analyses of a phase II clinical trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020 38:15_suppl, 10033-10033
Rischin 2020	Rischin, D, et al., Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up., <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020 38:15_suppl, 10018-10018
Rischin 2020a	Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al., Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing, <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2020;8:e000775.
Rischin 2019	Rischin, D. et al., Phase II study of 2 dosing regimens of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC), <i>Annals of Oncology</i> , Volume 30, v536 - v537
Guminski 2019	Guminski AD, et al., 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (poster). Conference: 2019 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2019. Date of Publication: May 2019
Migden 2018	Migden MR et al., PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous N <i>Engl J Med.</i> 2018;379:341–3
KEYNOTE-629	Grob JJ, Mendoza RG, Basset-Seguín N, et al., Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC): Efficacy and Safety Results From the Phase 2 KEYNOTE-629 Study, <i>Annals of Oncology</i> (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284424">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284424</a>
CARSKIN	Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al., Pembrolizumab as first-line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Phase 2 results from CARSKIN. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 9547-9547, <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9547">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9547</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02883556">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02883556</a>

### Rekomendacje kliniczne

PTOK 2018	Rutkowski P. et al. Skin carcinomas, <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14: 129–147. DOI: 10.5603/OCP.2018.0019
PTD 2019	Lesiak A. et al. Squamous cell carcinoma and Merkel-cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society - Rak kolczystokomórkowy skóry i rak z komórek Merkla. <i>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Dermatol Rev/Przeł Dermatol</i> 2019, 106, 127–149 DOI: <a href="https://doi.org/10.5114/dr.2019.85573">https://doi.org/10.5114/dr.2019.85573</a>
EDF-EADO-EORTC 2020	Stratigos AJ, Garbe C, Dessinoti C, et al., European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment, <i>European Journal of Cancer</i> 128 (2020) 83-102
NCCN 2.2020	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf</a> (DATA DOSTĘPU: 1.09.2020 r.)

### Pozostałe publikacje

ChPL Libtayo	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Libtayo (dostęp 1.09.2020 r.)
--------------	---

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania przeprowadzonego w ramach aktualizacji wyszukiwania z analizy OT.422.54.56.62.63.2020 w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 31.08.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	Search: (((cemiplimab[Supplementary Concept])) OR ((cemiplimab[Supplementary Concept])) OR (libtayo)) AND (((squamous cell carcinoma) OR (carcinoma, squamous cell[MeSH Terms])) OR (((carcinoma) AND (squamous)) AND (cell))) OR (SCC)	48
11	Search: (((squamous cell carcinoma) OR (carcinoma, squamous cell[MeSH Terms])) OR (((carcinoma) AND (squamous)) AND (cell))) OR (SCC)	180,63
10	Search: SCC	21,833
9	Search: ((carcinoma) AND (squamous)) AND (cell)	173,745
8	Search: cel	7,007,043
7	Search: squamous	191,772
6	Search: carcinoma	999,638
5	Search: carcinoma, squamous cell[MeSH Terms]	132,985
4	Search: squamous cell carcinoma	169,014
3	Search: (((cemiplimab[Supplementary Concept])) OR ((cemiplimab[Supplementary Concept])) OR (libtayo))	74
2	Search: lbtayo	74
1	Search: cemiplimab	74