



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Libtayo (cemiplimab)
w ramach programu lekowego:**



Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.33.2020

Data ukończenia: 6 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Regeneron Ireland Designated Activity Company.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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 .

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	73
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	79
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	80
14.	Źródła.....	81
15.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.08.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.396.2020.13.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego (tylko w przypadku gdy APD jest osobnym dokumentem)
-

Podmiot odpowiedzialny

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Europa House

Harcourt Centre

Harcourt Street

Dublin 2

Irlandia

Wnioskodawca

Regeneron Ireland Designated Activity Company

Irlandia, D02 WR20, Dublin 2,

Harcourt Street, Harcourt Centre, Block 9

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.08.2020 r., znak PLR.4500.396.2020.13.PB (data wpływu do AOTMiT 26.08.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.10.2020 r., znak OT.4331.33.2020.TG.13. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.10.2020 r. pismem z dnia 29.10.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. Wersja 1.0. [REDACTED], Kraków, 2020
- Analiza kliniczna. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. Wersja 1.00. [REDACTED], Kraków, 2020
- Analiza ekonomiczna. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. Wersja 1.0. [REDACTED], Kraków, 2020
- Analiza wpływu na budżet. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. Wersja 1.0. [REDACTED], Kraków, 2020
- Analiza racjonalizacyjna. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. Wersja 1.0. [REDACTED], 2020
- Odpowiedzi na uwagi AOTMiT – pismo z dnia 29.10.2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	L btayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329
Kod ATC	L01XC33
Substancja czynna	cemiplimab
Wnioskowane wskazanie	Zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach.
Droga podania	wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w m środowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Źródło: ChPL L btayo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28 czerwca 2019 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (ang. mSCC - metastatic cutaneous squamous cell carcinoma lub laCSCC - locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.
Status leku sierocego	NIE

<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>L b tayo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć dane okresowe z jednoramiennych badań tej samej populacji [badanie 1540 grupa 6]. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę biomarkerów w celu potwierdzenia, że ekspresja PD-L1 nie jest wyznacznikiem skuteczności. (termin: 31.03.2023 r.)</p> <p>Badanie powinno być przeprowadzone zgodnie z uzgodnionym protokołem.</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć końcowy raport z głównego badania 1540 fazy 2, dla grup 1-3. (termin: 31.10.2022 r.)</p> <p>INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU</p> <ul style="list-style-type: none"> Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
--	--

Źródło: ChPL Libtayo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP oraz Opinie AOTMiT
<p>Opinia RP nr 278/2020 z dnia 19.10.2020 r.</p> <p>Opinia AOTMiT nr 135/2020 z dnia 21.10.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Rada w uzasadnieniu wymienia m. in.: korzystne wyniki badania 1540, pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania oraz pozytywne zalecenia zawarte w wytycznych NCCN 2020 oraz EDF/EADO/EORTC 2020.</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, odnoszące się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). Podano natomiast skumulowane oszacowania dla trzech subpopulacji uwzględnionych w BADANIU 1540, tj. pacjentów mCSCC i laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. oraz mCSCC - CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. Mediana czasu PFS choroby oszacowano na 18,4 mies. (95%CI: 10,3-24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. OS oraz PFS choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1-79,2) i 44,2% (95% CI, 36,1-52,1).</p> <p>Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej wyniósł 46,1%. Odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 31 (16,1%) pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 24. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wyniosło 69,4%. Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła –14,3 pkt. Odnaleziono wytyczne wskazujące, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym. Najnowsze europejskie wytyczne wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze</p>

	<p>środków publicznych jest uzasadnione. Wnioskowanie to jest zbieżne z poprzednimi ocenami zastosowania cemiplimabu w leczeniu raka płaskonabłonkowego skóry w ratunkowym dostępie do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia RP nr 277/2020 z dnia 19.10.2020 r.</p> <p>Opinia AOTMiT nr 134/2020 z dnia 21.10.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Rada w uzasadnieniu wymienia m. in.: korzystne wyniki badania 1540, pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania oraz pozytywne zalecenia zawarte w wytycznych NCCN 2020 oraz EDF/EADO/EORTC 2020.</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności leczenia raka mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) cemiplimabem. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie dowodów naukowych odnośnie skuteczności cemiplimabu w leczeniu raka podstawnokomórkowego (BCC – ang. basal cell carcinoma) oraz raka płaskonabłonkowego skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma).</p> <p>Odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, odnoszące się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 msc (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 52,9% (95% CI: 39,0; 65,0).</p> <p>Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5).</p> <p>Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wyniosła –14,3 pkt.</p> <p>W odniesieniu do BCC zidentyfikowano notatkę prasową dotyczącą wyników trwającego badania fazy 2 (NCT03132636) oceniającego skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC. Zgodnie z przedstawionymi informacjami: odsetek obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z mBCC wyniósł 21% (95% CI: 8%; 41%); wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź na leczenie lub stabilna choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy) wyniósł 46% (95% CI: 28%; 66%); estymowany czas trwania odpowiedzi przekraczający jeden rok wyniósł 83%.</p> <p>Najnowsze europejskie wytyczne odnoszące się do leczenia CSCC wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem, 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.</p> <p>Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione. Wnioskowanie to jest zbieżne z poprzednimi ocenami zastosowania cemiplimabu w leczeniu raka płaskonabłonkowego skóry w ratunkowym dostępie do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia RP nr 142/2020 z dnia 15.06.2020 r.</p> <p>Opinia AOTMiT nr 67/2020 z dnia 18.06.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu na poziomie [REDAKOWANE] za opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Rada w uzasadnieniu wymienia m. in.: korzystne wyniki badania 1540, pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania oraz pozytywne zalecenia zawarte w wytycznych EDF/EADO/EORTC 2020.</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, odnoszące się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell</p>

	<p>carcinoma). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 53,1% (95% CI: 39,1; 65,2). Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5). Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła – 14,3 pkt. Odnaleziono wytyczne wskazujące, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym. Najnowsze europejskie wytyczne wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p>
<p>Opinia RP nr 226/2020 z dnia 14.09.2020 r.</p> <p>Opinia AOTMiT nr 112/2020 z dnia 18.09.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD-10: C44.7).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Rada w uzasadnieniu wymienia m. in.: korzystne wyniki badania 1540, pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, niezaspokojone potrzeby medyczne oraz brak skuteczności chemioterapii.</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7 – skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, odnoszące się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 msc (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 52,9% (95% CI: 39,0; 65,0). Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5). Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła – 14,3 pkt. Odnaleziono wytyczne wskazujące, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym. Najnowsze europejskie wytyczne wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione. Wnioskowanie to jest zbieżne z poprzednimi ocenami zastosowania cemiplimabu w leczeniu raka płaskonabłonkowego skóry w ratunkowym dostępie do technologii lekowej.</p>

<p>Opinia RP nr 151/2020 z dnia 22.06.2020 r.</p> <p>Opinia AOTMiT nr 74/2020 z dnia 25.06.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku [REDACTED] za opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Rada w uzasadnieniu wymienia m. in.: korzystne wyniki badania 1540, pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania oraz pozytywne zalecenia zawarte w EDF/EADO/EORTC 2020.</p> <p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie [REDACTED] za opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Uzasadnienie opinii Prezesa Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Pod uwagę wzięto wyniki odnalezionego badania, odnoszącego się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). Wnioskowane wskazanie w BADANIU 1540 dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 53,1% (95% CI: 39,1; 65,2). Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5). Istotnym jest, że odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła –14,3 pkt. Ponadto, odnaleziono wytyczne wskazujące, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym. Najnowsze europejskie wytyczne wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub w 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. Dodatkowo należy wskazać, że Agencja oceniała dotychczas 4 zlecenia odnoszące się do zastosowania produktu leczniczego Libtayo we wnioskowanym wskazaniu w ramach RDTL. W trzech spośród ocenianych wniosków podano cenę zbytu netto jednego opakowania produktu leczniczego Libtayo wynoszącą [REDACTED], natomiast w czwartym wniosku [REDACTED]. Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p>
<p>Opinia RP nr 141/2020 z dnia 15.06.2020 r.</p> <p>Opinia AOTMiT nr 66/2020 z dnia 18.06.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie [REDACTED] za opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Rada w uzasadnieniu wymienia m. in.: korzystne wyniki badania 1540, pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania oraz pozytywne zalecenia zawarte w wytycznych EDF/EADO/EORTC 2020.</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, odnoszące się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 53,1% (95% CI: 39,1; 65,2). Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na</p>

	<p>leczenie wynosił 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5). Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła $-14,3$ pkt. Odnalezione wytyczne wskazują, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym. Najnowsze europejskie wytyczne wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p>
<p>Opinia RP nr 150/2020 z dnia 22.06.2020 r.</p> <p>Opinia AOTMiT nr 73/2020 z dnia 25.06.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku [REDAKTOWANE] za opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie Opinii RP:</u></p> <p>Rada w uzasadnieniu wymienia m. in.: korzystne wyniki badania 1540, pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania oraz pozytywne zalecenia zawarte w wytycznych EDF/EADO/EORTC 2020.</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie ok. [REDAKTOWANE] za opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie Opinii AOTMiT:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Pod uwagę wzięto wyniki odnalezionego badania, odnoszącego się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). Wnioskowane wskazanie w BADANIU 1540 dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 53,1% (95% CI: 39,1; 65,2).</p> <p>Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5).</p> <p>Istotnym jest, że odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła $-14,3$ pkt.</p> <p>Ponadto, odnalezione wytyczne wskazują, iż brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania klasycznych cytostatyków w raku kolczystokomórkowym. Najnowsze europejskie wytyczne wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Dodatkowo należy wskazać, że Agencja oceniała dotychczas 4 zlecenia odnoszące się do zastosowania produktu leczniczego Libtayo we wnioskowanym wskazaniu w ramach RDTL. W trzech spośród ocenianych wniosków podano cenę zbytu netto jednego opakowania produktu leczniczego Libtayo wynoszącą [REDAKTOWANE], natomiast w czwartym wniosku cena ta była [REDAKTOWANE].</p> <p>[REDAKTOWANE] Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione przy uwzględnieniu proponowanego warunku.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowy sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowy sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
------------------------------	---------------

Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy: [REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Brak uwag Agencji co do zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją, tj. kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz możliwości wprowadzenia RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak kolczystokomórkowy skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka płaskiego skóry (squamous cells). Przyczyną jego rozwoju jest anormalna proliferacja keratynocytów skóry i jej przydatków. Uznawany jest za drugi pod względem częstości występowania inny niż czerniak nowotwór złośliwy skóry (NMSC, nonmelanoma skin cancer; ICD-10: C44), zaraz po raku podstawnokomórkowym skóry (BCC; basal cell carcinoma).

W przebiegu klinicznym cSCC charakteryzuje się naciekającym wzrostem i przerzutuje najczęściej do węzłów chłonnych. Pomimo stosunkowo dobrego rokowania u większości pacjentów, jednym z najistotniejszych aspektów choroby jest defekt kosmetyczny, z uwagi na fakt, iż nowotwór najczęściej obejmuje okolice głowy i szyi, co przekłada się na pogorszenie jakości życia oraz skazuje pacjenta na stygmatyzację i w konsekwencji na cierpienie psychiczne [APD 2020].

Epidemiologia

Chorobowość

Dane zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że w Polsce w latach 2013–2018 żyło 17 877 chorych na NMSC, a standaryzowany wiekiem współczynnik chorobowości dla obu płci wynosił 18,8 na 100 tys., w tym 15,9 na 100 tys. u kobiet oraz 23,4 na 100 tys. u mężczyzn. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych nt. chorobowości cSCC [APD 2020].

Zapadalność

Zgodnie z najnowszymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) prowadzonego przez Centrum Onkologii w Warszawie liczba zachorowań na NMSC w 2016 roku wynosiła 12 145. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił: 13,2 na 100 tys. wśród kobiet i 16,7 na 100 tys. wśród mężczyzn. Według danych KRN, NMSC najczęściej diagnozowany jest u pacjentów powyżej 65 roku życia. Nowsze dane pochodzące z 2018 roku i zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności dla NMSC wynosi 4,3 na 100 tys., w tym 3,5 na 100 tys. u kobiet oraz 5,6 na 100 tys. u mężczyzn. Różnica ta może wynikać z faktu, że dane w ramach GLOBOCAN zbierano jedynie z 6 regionów Polski – region małopolski (Kraków), wielkopolski (Poznań), świętokrzyski (Kielce), dolnośląski (Wrocław), lubelski (Lublin) i podkarpacki (Rzeszów).

Polskie dane nt. zapadalności na cSCC pochodzą z obszaru centralnej Polski oraz województwa śląskiego i zostały zebrane retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Ciężyńska 2016) oraz w ramach Śląskiego Rejestru Nowotworów (Juszko-Piekut 2014). Na podstawie danych z województwa śląskiego z lat 1999–2005, standaryzowany współczynnik zapadalności na cSCC wynosił 2,2 na 100 tys. u mężczyzn oraz 1,0 na 100 tys. u kobiet. Łącznie w analizowanym okresie odnotowano 477 przypadków zachorowań na cSCC u mężczyzn i 348 u kobiet. Z kolei w latach 1999-2015 w Łodzi leczono 178 pacjentów ze 181 przypadkami cSCC (u 2 pacjentów cSCC występował kilkakrotnie – u 1 kobiety stwierdzono występowanie 3 przypadków cSCC i u 1 mężczyzny – 2 przypadków cSCC). Średni wiek w momencie diagnozy wynosił 74 lata u kobiet i 70 lat u mężczyzn, około 79% przypadków stwierdzono u pacjentów po 65. roku życia. U pacjentów starszych (>75 r.ż.) nowotwór najczęściej był zlokalizowany w obrębie twarzy (69% przypadków), z kolei u młodszych (<45 r.ż.) w obrębie tułowia (63% przypadków) [APD 2020].

Umieralność

Według danych KRN w 2016 roku odnotowano 907 zgonów z powodu NMSC, z czego 472 zgony wystąpiły u kobiet, a 435 u mężczyzn. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły: 0,5 na 100 tys. u kobiet i 1,1 na 100 tys. u mężczyzn. Nowsze dane pochodzące z 2018 roku i zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności dla NMSC wynosi 2,8 na 100 tys., w tym 1,8 na 100 tys. u kobiet oraz 4,4 na 100 tys. u mężczyzn. Brak jest szczegółowych danych odnośnie do umieralności na cSCC w Polsce [APD 2020].

Rokowanie

Rak kolczystokomórkowy jest nowotworem o stosunkowo niskiej złośliwości, ogólne rokowanie pacjentów jest bardzo dobre, a wyjątek stanowi wąska grupa pacjentów o agresywnym przebiegu nowotworu. Przeżycie pacjentów z cSCC uzależnione jest od stopnia zaawansowania oraz ryzyka nawrotu nowotworu. O ile prognoza pacjentów z pojedynczym guzem pierwotnym jest dobra, z odsetkiem 5-letnich przeżyć wynoszącym >90%, o tyle w przypadku nawrotu oraz choroby zaawansowanej, rokowanie pacjentów jest niekorzystne. Zgodnie z dostępnymi danymi, do nawrotu choroby po radykalnym leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii dochodzi u niespełna 5% pacjentów z cSCC w ciągu 2 lat. Z kolei u pacjentów po niepowodzeniu leczenia, do nawrotu choroby w regionalnych węzłach chłonnych zwykle dochodzi u 75% pacjentów w ciągu dwóch lat oraz u 95% pacjentów w ciągu 5 lat. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych zwiększa ryzyko rozwoju przerzutów odległych. Szacuje się, że 85% wszystkich przerzutów stanowią przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, podczas gdy pozostałe 15% przerzuty do płuc, wątroby, mózgu, skóry i kości. Przerzuty odległe dotyczą pacjentów, u których doszło do miejscowego nawrotu cSCC lub w regionalnych węzłach chłonnych, lub też u których guz pierwotny nie został poddany leczeniu przez dłuższy okres czasu w wyniku zaniedbania albo

nieprawidłowo postawionej diagnozy. Zarówno obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, jak i przerzutów odległych jest związana ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zgonu w wyniku choroby. Wskaźniki 5-letniego przeżycia u pacjentów z regionalnymi przerzutami do węzłów chłonnych wynoszą zwykle ok. 25–35%, natomiast z przerzutami odległymi wskaźniki 2-letniego przeżycia nie przekraczają zwykle 50%, a 5-letniego 10%. Znacznie gorsze rokowanie obserwuje się również u pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie leczenia chirurgicznego - u pacjentów nieoperacyjnych wskaźniki 3-letniego przeżycia wynoszą około 30% [APD 2020].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Wiesława Bala, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniosłaby w 1. roku – 130 osób, w 2. roku – 200 osób, natomiast w 3. roku – 300 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne) – www.ptderm.pl
- ESMO (European Society for Medical Oncology) – www.esmo.org
- EDF (European Dermatology Forum) – www.edf.one
- EADO (European Association of Dermato-Oncology) – www.eado.org
- EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) – www.eortc.org
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – www.nccn.org
- AAD (American Academy of Dermatology) - www.aad.org
- NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) – www.nice.org.uk
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – www.sign.ac.uk

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.10.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W tabeli uwzględniono wytyczne zawierające rekomendację dotyczącą cemiplimabu oraz opublikowane po dacie pierwszej rejestracji, tj w 2018 r. przez FDA.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2020	<p><u>CT ± inne opcje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna ± 5FU • karboplatyna <p><u>inh bitory EGFR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab • inne <p><u>anty-PD-1/PD-L1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab (preferowany) - Siła rekomendacji 2A • inne anty-PD-1 • badanie kliniczne <p><u>Treść rekomendacji:</u> Cemiplimab jako opcja preferowana w przypadku: - skomplikowanych przypadków miejscowo zaawansowanej choroby, w których nie można zastosować leczenia chirurgicznego lub radioterapii. - miejscowej choroby u pacjentów nieoperacyjnych lub pacjentów z niekompletną resekcją, jeśli nie można zastosować leczniczej radioterapii - wznowy miejscowej lub przerzutów odległych, jeśli nie można zastosować leczenia chirurgicznego lub leczniczej radioterapii</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Klasyfikacja dowodów:</u> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2A – jednogłośny konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1) 2B – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2A) 3 – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2B)</p>
EDF/EADO/EORTC 2020	<p><u>CT ± inne opcje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne platyny (cisplatyna lub karboplatyna), 5-FU, bleomycyna, metotreksat, adriamycyna, taksany, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina w monoterapii lub skojarzeniu • elektrochemioterapia (bleomycyna, cisplatyna) <p><u>inh bitory EGFR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab (w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią), • dasatanib • erlotynib • gefityn b • panitumumab <p><u>anty-PD-1/PD-L1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab (preferowany) – Siła rekomendacji A, poziom dowodów 2 • inne anty-PD-1 <p><u>Treść rekomendacji:</u> Pacjenci z mcSCC lub lacSCC którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub napromieniania z zamiarem wyleczenia powinni otrzymać leczenie pierwszego rzutu z przeciwciałem PD-1 (cemiplimab jest obecnie jedynym zatwierdzonym lekiem w Europie, podczas gdy pembrolizumab jest w trakcie badań klinicznych)</p> <p><u>Siła rekomendacji</u> A: Silna rekomendacja „musi”. B: Rekomendacja „powinien”. C: Słaba rekomendacja „może”. X: Nierekomendowany 0: Oczekiwanie na rekomendację. Obecnie niedostępne lub niewystarczające dowody, aby wydać rekomendację pozytywną lub negatywną</p> <p><u>Klasyfikacja dowodów</u> Wg klasyfikacji Oxford: https://www.cebm.ox.ac.uk/files/levels-of-evidence/cebm-levels-of-evidence-2-1.pdf</p>

Najnowsze amerykańskie i europejskie wytyczne (NCCN 2020, EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, iż u pacjentów z zaawansowanymi postaciami cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii, preferowane jest leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1. **Cemiplimab uznaje się za opcję preferowaną.** Wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że w drugiej kolejności (w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji immunoterapii) można zastosować cetuksymab w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią. Pacjentom zaleca się także udział w badaniach klinicznych. W przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do leczenia powyższymi opcjami lub nie mają możliwości udziału w badaniach klinicznych, można u nich rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o związku platyny (cisplatyna ± 5FU, karboplatyna). Co istotne wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że zarówno cetuksymab, jak i inne wymieniane opcje z zakresu chemioterapii systemowych nie zostały zarejestrowane do leczenia zaawansowanego cSCC.

Pozostałe (opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Libtayo, opisane szerzej w APD wnioskodawcy) wytyczne praktyki klinicznej **nie wskazują żadnej preferowanej opcji terapeutycznej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC**, poza udziałem w badaniach klinicznych, a jako główną przyczynę tego stanu podają brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które potwierdzałyby skuteczność którejkolwiek z dostępnych opcji terapeutycznych. Do najczęściej wymienianych przez wytyczne opcji terapeutycznych należą:

- pochodne platyny (np. cisplatyna, karboplatyna), stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi substancjami (np. 5-fluorouracylem, interferonem i kwasem cis-retinowym, windezyną lub bleomycyną) oraz
- inhibitory EGFR, np. cetuksymab, gefitynib, panitumumab.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie stosowane aktualnie	Leczenie objawowe, radioterapia (radioterapia paliatywna stosowana u większości chorych), chemioterapia (zmniejszenie udziału chemioterapii na rzecz omawianej substancji)
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	Chemioterapia paliatywna
Najtańsza technologia	Leczenie objawowe
Technologie najskuteczniejsze	Radioterapia, chemioterapia

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 88), we wnioskowanym wskazaniu (określonym kodem ICD-10 C44 wraz z podkodami) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: bleomycyn sulphate, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum i methotrexatum (C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Na aktualnym Obwieszczeniu figuruje również program lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”, ale pomimo zgodności kodu ICD-10, dotyczy on leczenia innej postaci raka skóry. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Bleomycini sulphas							
Bleomedac, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	bezpl.	0
Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98	bezpl.	0
Cisplatin-Ebewe, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpl.	0
Cisplatin-Ebewe, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpl.	0
Cisplatinum Accord, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpl.	0
Cisplatinum Accord, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpl.	0
Cisplatinum Accord, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpl.	0
Cyclophosphamidum							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpl.	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpl.	0
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpl.	0
Dacarbazinum							
Detimedac 100 mg, proszek do sporz. roztworu do wstrzyk. lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpl.	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpl.	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporz. roztworu do wstrzyk. lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpl.	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpl.	0
Methotrexatum							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	bezpl.	0
Methotrexat - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	bezpl.	0
Metotreksat Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	bezpl.	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsza dostępna terapia (BAT, best available therapy), rozumiana jako:</p> <p>leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne,</p> <p>z/bez</p> <p>chemioterapia systemowa o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl).</p>	<p>„Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, wnioskowana interwencja (cemiplimab) jest jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Przeprowadzona analiza problemu decyzyjnego wskazała, iż w przypadku braku dostępności cemiplimabu, postępowanie u pacjentów z populacji docelowej jest zindywidualizowane, uzależnione od stanu klinicznego pacjenta, przez co przyjmuje charakter najlepszej możliwej terapii – BAT (Best available therapy). W przypadku braku dostępności do cemiplimabu wytyczne praktyki klinicznej zalecają udział pacjenta w badaniu klinicznym lub u wybranych pacjentów stosowanie chemioterapii systemowej, przy czym brak jest spójnych zaleceń w zakresie jej rodzaju. Jako możliwe do zastosowania w docelowej grupie pacjentów wytyczne praktyki klinicznej wymieniają chemioterapię z wykorzystaniem inhibitorów EGFR, związków platyny, IFNα, taksanów oraz retinoidów. W najnowszych wytycznych praktyki klinicznej zwracano jednak uwagę, że wymieniane opcje nie zostały zarejestrowane w leczeniu zaawansowanego cSCC a przesłanki o ich potencjalnej skuteczności pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności. Z kolei u pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii systemowej stosowane jest wyłącznie leczenie paliatywne. Analiza aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wskazuje, że w docelowej grupie pacjentów stosuje się wyłącznie leczenie paliatywne, które u części chorych może być uzupełnione chemioterapią systemową. Najczęściej stosowana jest chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna ± 5-FU), natomiast w ramach opieki paliatywnej stosuje się: paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, zaopatrzenie ran i in. Zarówno leczenie paliatywne, jaki i chemioterapia z wykorzystaniem cisplatyny są finansowane ze środków publicznych w Polsce u pacjentów z cSCC. Z kolei pozostałe opcje terapeutyczne, w tym zwłaszcza te z zakresu terapii systemowej wg ekspertów klinicznych nie są stosowane w warunkach polskich, co w dużej mierze uwarunkowane jest brakiem finansowania ze środków publicznych.”</p>	<p>Prawidłowo wybrany. Brak uwag.</p>

Zachowano spójność w wyborze komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku.

Wybrany komparator odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną – jako komparator wnioskodawca wybrał interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię (w opinii Konsultanta wojewódzkiego „częściowo”).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo) w monoterapii względem aktualnej praktyki klinicznej, tj. BAT (best available therapy) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (szczegółowe kryteria określa proponowany program lekowy). W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster), • Badania niespełniające kryteriów włączenia w zakresie populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych lub metodyki, • Badania, w których w ramach BAT stosowano wyłącznie technologie nierfundowane (np. cetuksymab) w Polsce w analizowanym wskazaniu, • Badania, w których zastosowane leczenie operacyjne i/lub radioterapia miały charakter leczniczy, a nie paliatywny, a leczenie systemowe charakter adjuwantowy/neoadjuwantowy. 	Bez uwag
Interwencja	Libtayo (cemiplimab) podawany w dawce 350 mg co 3 tyg. we wlewie dożylnym. Do przeglądu kwalifikowano również prace, w których cemiplimab podawano w monoterapii w dawce 3 mg/kg Q2W., co stanowi dawkę równoważną do zalecanej w ChPL dawki 350 mg Q3W.		
Komparatory	Najlepsza dostępna terapia (BAT, best available therapy), dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumiana jako leczenie paliatywne (w tym paliatywna operacja, paliatywna radioterapia i leczenie wspomagające: przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych, inne), z/bez chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl). Dawkowanie zgodne z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego (OS), • punkty końcowe dotyczące progresji choroby i przeżycia bez progresji (PFS), • punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczególnie zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa). 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane lub nierandomizowane badania kliniczne, • badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD – <i>real world data</i>), • przeglądy systematyczne. 		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi, • badania przeprowadzone na co najmniej 10 pacjentach, • badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej • przeglądy systematyczne, w których dokonano porównania interwencji względem komparatora. <p><i>Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej, a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, postery konferencyjne, raporty z przeprowadzonych badań.</i></p>		

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 30.01.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, zarówno w zakresie wykorzystanych haseł jak i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 02.10.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 4 publikacje. Informację na ich temat zawarto w rozdziale 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania bez randomizacji oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu: EMPOWER-CSCC-1 (główne badanie kliniczne) i R2810-ONC-1423 oraz 4 badania bez randomizacji oceniające komparator: DecOG, Sun 2019, Jarkowski 2016 i Ogata 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EMPOWER-CSCC-1 <i>Migden 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - prospektywne, - II faza - jednoramienne, - bez randomizacji, - otwarte, - typ hipotezy: brak danych - okres obserwacji [mediana (zakres)]: badanie w toku (dane dla analizy cząstkowej II): Grupa 1: 16,5 mies. (1,1-26,6); Grupa 2: 9,3 mies. (0,8-27,9); Grupa 3: 8,1 mies. (0,6-14,1); łącznie: 9,4 mies. (0,6-27,9) - interwencje: Grupa 1 i 2: 3 mg/kg cemiplimabu IV Q2W do 96 tyg. lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności; Grupa 3: 350 mg cemiplimabu IV Q3W do 54 tyg. lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności 	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) histologicznie potwierdzony zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry; 2) ≥ 1 mierzalna zmiana wg RECIST 1.1; 3) ECOG ≤ 1 ; 4) wiek ≥ 18 r.ż.; 5) adekwatne funkcjonowanie wątroby, nerek i szpiku; 6) obecność przerzutów odległych i/lub regionalnych lub stadium miejscowo-zaawansowane (IacSCC); 7) w przypadku grupy IacSCC obecność przeciwwskazań do operacji w opinii chirurga (specjalizującego się w zabiegach Mohsa lub głowy i szyi) lub chirurga plastycznego; 8) w przypadku grupy IacSCC brak kwalifikacji do radioterapii z powodu: a) przekroczenia akceptowalnej skumulowanej dawki promieniowania, b) małego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie lub c) przeciwwskazań w opinii badacza na podstawie oceny korzyści do ryzyka w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania <u>Liczba pacjentów</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u> ORR w ocenie niezależnego komitetu <u>Pozostałe (wybrane):</u> II rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie badaczy, DOR, PFS, OS, bezpieczeństwo, farmakokinetyka, immunogenność, jakość życia Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: NCI-CTCAE v. 4.03.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa 1 (mcSCC) - 59 Grupa 2 (lacSCC) - 78 Grupa 3 (mcSCC) - 56 Łącznie - 193	
R2810-ONC-1423 <i>Migden 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi	- wieloośrodkowe, - prospektywne - I faza - jednoramienne, - bez randomizacji, - otwarte, - typ hipotezy: brak danych - okres obserwacji [mediana (zakres)]: badanie w toku (dane dla analizy cząstkowej III): 11,9 mies. (1,1-18,2) - interwencje: 3 mg/kg cemiplimabu IV Q2W do 48 tyg. lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) histologicznie potwierdzony inwazyjny rak kółczystokomórkowy; 2) ≥ 1 mierzalna zmiana wg RECIST 1.1; 3) ECOG ≤ 1 ; 4) wiek ≥ 18 r.; 5) odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i szpiku; 6) kohorta 7 (mcSCC): obecność przerzutów odległych; 7) kohorta 8 (lacSCC): rak kółczystokomórkowy nieresekcyjny lokalnie i/lub zaawansowany regionalnie z powodu nawrotu cSCC po ≥ 2 zabiegach przy małym prawdopodobieństwie wyleczenia w kolejnym zabiegu i/lub operacja spowodowałaby znaczącą deformację. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa 1 (mcSCC) - 10 Grupa 2 (lacSCC) - 16 Łącznie - 26	<u>Pierwszorzędowy:</u> bezpieczeństwo <u>Pozostałe (wybrane):</u> II rzędowe punkty końcowe: ORR, DOR, PFS, OS Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: NCI-CTCAE v. 4.03.
Jarkowski 2016 <i>Jarkowski 2016</i> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- jednoośrodkowe - retrospektywne - obserwacyjne - okres obserwacji [mediana (zakres)]: 42,8 mies. (11,5–62,0) - interwencje: polichemioterapia: 68%, monochemioterapia: 32%, związki platyny: 72%, taksany: 76%, cetuksymab: 48%, kointerwencje: radioterapia: 8%	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) diagnoza cSCC w okresie 01.2001-01.2011; 2) stadium zaawansowania miejscowo zaawansowane nieresekcyjne lub przerzutowe; 3) otrzymanie terapii systemowej (dopuszczano terapię skojarzoną z radioterapią); 4) posiadanie odpowiedniej dokumentacji medycznej dotyczącej progresji choroby lub jej braku; 5) brak innych nowotworów wymagających leczenia <u>Liczba pacjentów</u> N=25	Oceniane punkty końcowe: OS, PFS, ORR
Sun 2019 <i>Sun 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- wieloośrodkowe - retrospektywne - obserwacyjne - okres obserwacji: brak danych - interwencje: paliatywna radioterapia (58%), paliatywna chemioterapia (11%), cetuksymab (6%), opieka hospicyjna (25%), kointerwencje: leczenie immunosupresyjne (56%): prednizon, cyklosporyna, azatopryna, syrolimus, takrolimus, mykofenolan mofetylu	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) potwierdzona histologiczna diagnoza cSCC zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) nawrót nowotworu (lokoregionalny lub przerzuty odległe) po radykalnym leczeniu chirurgicznym i radioterapii <u>Liczba pacjentów</u> N=72	Oceniane punkty końcowe: OS
DeCOG <i>Hillen 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> Szpital uniwersytecki w Essen	- wieloośrodkowe - retrospektywne - obserwacyjne - okres obserwacji: brak danych - interwencje: brak terapii systemowej – leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia (50%), leczenie systemowe, w tym związki platyny \pm leczenie chirurgiczne \pm radioterapia (22%), opieka hospicyjna (28%), kointerwencja: leczenie immunosupresyjne (bd)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) postawienie diagnozy miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC w okresie pomiędzy 1 I 2010 i 31 XII 2011 r. (stadium miejscowo-zaawansowane zdefiniowano jako nowotwór, który nie może być wyleczony lub jest to mało prawdopodobne z wykorzystaniem takich metod jak operacja, radioterapia lub obie te metody w oparciu o stanowisko multidyscyplinarnego zespołu lekarskiego) <u>Liczba pacjentów</u> N=190	Oceniane punkty końcowe: ORR, OS, bezpieczeństwo
Ogata 2020 <i>Ogata 2020</i>	- wieloośrodkowe - retrospektywne - badanie typu "real world data"	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) postawienie diagnozy cSCC w okresie pomiędzy 1 I 2006 i 31 XII 2015 r.; 2)	Oceniane punkty końcowe: ORR, OS, PFS, bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Źródło finansowania: National Cancer Center Research and Development Found (29-A-3)	- okres obserwacji: brak danych - interwencje: leczenie systemowe oparte na związkach platyny (57%) (cisplatyna ± 5FU – 28%), leczenie systemowe bez związków platyny (43%), kointerwencja: radioterapia (48%)	pacjenci z zaawansowanym cSCC, otrzymujący terapię systemową oraz posiadający odpowiednią dokumentację medyczną uwzględniającą m.in. informacje nt. progresji; 3) Brak innego zdiagnozowanego nowotworu Zaawansowany cSCC definiowano jako cSCC niemożliwe do wyleczenia za pomocą operacji, radioterapii lub obu tych metod. Lokalnie zaawansowany cSCC definiowano jako guz, który rozprzestrzenił się lub nawraca lokalnie, węzłowy cSCC jako guz rozprzestrzeniający do węzłów chłonnych, z kolei przerzutowy cSCC definiowano jako nowotwór, który rozprzestrzenił się na narządy odległe. <u>Liczba pacjentów</u> N=130	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie C AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE przeprowadzona przez wnioskodawcę

Lp.	Pytanie	EMPOWER-CSCC-1	R2810-ONC-1423	Jarkowski 2016	Sun 2019	DeCOG	Ogata 2020
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	0	1	1	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1	0	0	0	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	0	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1
SUMA		7	7	5	6	5	6

Ocena wiarygodności badań wykonana przez wnioskodawcę została zweryfikowana przez analityka Agencji, przy czym nie wykazano różnic w ocenie.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania źródeł informacji medycznej, do analizy klinicznej zakwalifikowano 5 badań nierandomizowanych, w tym 2 badania dla ocenianej interwencji i 3 prace dla komparatora. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem a także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem¹.

Opisane powyżej badania dla cemiplimabu – EMPOWER-CSCC (główne badanie) i R2810-ONC-1423 oraz badania dla komparatora – Jarkowski 2016, Sun 2019, DeCOG i Ogata 2020 cechują się przede wszystkim odmienną metodyką oraz dostępnością punktów końcowych i ich definicjami. Prace dla cemiplimabu to eksperymentalne (prospektywne) badania bez grupy kontrolnej, natomiast prace dla komparatora to

¹ Przedstawione w ramach wniosku refundacyjnego do NICE wyniki porównania pośredniego wykonanego 3 metodami (porównanie jakościowe oraz metodami MAIC i STC) zostały zakwestionowane przez oceniającego. Spowodowane było to ograniczoną wiarygodnością badań dla komparatora, co uniemożliwiło przeprowadzenie wiarygodnego porównania z cemiplimabem ("It concluded that all 3 ITCs are based on comparator data that are considered unreliable and, therefore, the relative-effectiveness estimates for cemiplimab are highly uncertain regardless of which ITC method is used"). Z tego względu w ramach niniejszej analizy klinicznej analizowano wyłącznie zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem zestawienia jakościowego celem wypełnienia wytycznych HTA.

retrospektywne badania także bez grupy kontrolnej, ale o charakterze nieeksperymentalnym (RWD). W żadnym z badań dla komparatora nie zamieszczono danych o okresie leczenia pacjentów, natomiast informację o medianie długości okresu obserwacji przedstawiono wyłącznie w badaniu Jarkowski 2016 i była ona dłuższa niż w badaniach dla ocenianej interwencji (42,8 mies. vs 9,4 mies.). Ocena wg skali NICE wskazuje, że badania dla cemiplimabu cechują się wyższą wiarygodnością aniżeli badania dla komparatora.

Główne badanie kliniczne dla ocenianej interwencji (EMPOWER-CSCC-1) to praca, która została przeprowadzona na większej liczebnie populacji (N=193 pacjentów), niż badania dla komparatora (grupy liczące od 12 do 130 pacjentów). Ocena homogeniczności w zakresie cech populacji jest ograniczona ze względu na brak szczegółowych charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach dla komparatora w postaci danych liczbowych, jednakże analiza kryteriów włączenia w poszczególnych pracach wskazuje, że populacje badań dla komparatora były zbliżone do populacji docelowej, a więc populacji badania EMPOWER-CSCC-1. Główne kryteria włączenia obejmowały pacjentów z cSCC w stadium miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym, dodatkowo w badaniu Sun 2019 podano informacje, że byli to chorzy po leczeniu radykalnym, a w badaniu DeCOG, podano informacje, że u pacjentów w stadium miejscowo-zaawansowanym nie można było zastosować operacji i/lub radioterapii. W badaniach dla komparatorów raportowano głównie wyniki dotyczące przeżycia - PFS i OS oraz odpowiedź na leczenie – ORR, dlatego zestawienie jakościowe wyników dla interwencji i komparatora jest możliwe dla ww. punktów końcowych. Tylko w 2 pracach dla komparatora raportowano dane odnośnie do bezpieczeństwa. Ponadto w badaniach dla komparatora stosowano odmienne definicje odpowiedzi na leczenie niż w badaniach dla cemiplimabu, bądź nie podano nt. informacji.

Przeprowadzona analiza homogeniczności wskazuje na istnienie pewnych niejednorodności pomiędzy badaniami dla cemiplimabu oraz badaniami dla komparatora. Uznano zatem, iż pomimo opisanych powyżej ograniczeń oraz wobec konieczności oceny względnych efektów terapii pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem w ramach niniejszej analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie polegające na zestawieniu jakościowym wyników poszczególnych prac.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Główne badanie dla cemiplimabu (EMPOWER-CSCC-1) to niezakończone, jednoramienne, wielośrodkowe badanie fazy II. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia niniejszej analizy klinicznej, gdyż cemiplimab został zarejestrowany w Europie na podstawie decyzji, mającej charakter tzw. warunkowej rejestracji (*conditional approval*), o którą mogą ubiegać się wyłącznie cząsteczki, dla których wstępne dane kliniczne wskazują na korzyści związane z poprawą stanu zdrowia i przewyższają potencjalne ryzyko związane z niekompletnymi danymi klinicznymi lub danymi z niższego poziomu wiarygodności. Tym samym dopuszczając cemiplimab do stosowania na wczesnym etapie badań klinicznych, EMA uznała, że zaobserwowane w tych badaniach efekty zdrowotne znacznie przewyższają ewentualne ryzyko związane z niepewnością oszacowania wynikającą z niskiej jakości metodycznej badań.
- W badaniach klinicznych dla cemiplimabu, tj. EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 u części pacjentów stosowano cemiplimab w innym schemacie dawkowania (3 mg/kg Q2W) niż wynika to z aktualnej ChPL (350 mg Q3W). Należy jednak zauważyć, iż obydwa schematy dawkowania – na podstawie przeprowadzonych badań – zostały uznane za równoważne pod względem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym, toteż rozbieżności w zakresie schematów dawkowania nie mają istotnego wpływu na uzyskiwane wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Równoważność schematów dawkowania potwierdziła także EMA w raporcie z rejestracji leku.
- Zakwalifikowane do analizy badania dla komparatorów cechowały się ograniczoną wiarygodnością, typową dla badań RWD – przykładowo nie przedstawiono w nich charakterystyk wyjściowych dla podgrup pacjentów będących przedmiotem niniejszej analizy. Brak również szczegółowych informacji nt. dawkowania chemioterapii opartej na związkach platyny. Dodatkowo, u części pacjentów uczestniczących ww. badaniach stosowano schematy terapeutyczne zawierające poza cisplatyną i 5-fluorouracylem terapeutyki inne niż stosowane w polskiej praktyce klinicznej (np. cetuksymab, taksany). Z uwagi na fakt, iż ww. badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe dla komparatora zdecydowano o ich prezentacji w ramach niniejszej analizy klinicznej, pomimo opisanych powyżej ograniczeń.
- W badaniu DeCOG wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w odniesieniu do ogólnej liczby terapii, a nie pacjentów. Założono jednak, iż liczba pacjentów stosujących schemat chemioterapii oparty na platynie będzie równa liczbie terapii, ze względu na niskie prawdopodobieństwo powtarzania u pacjenta takiego samego rodzaju leczenia.
- Podczas ekstrakcji napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, przy czym w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych oraz danych pochodzących z raportów (EMA, ST1540 CSR).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- Brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji z komparatorami oraz wynikająca z tego faktu konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania. Jednocześnie porównanie pośrednie bez dostosowania (zestawienie jakościowe) w populacji docelowej możliwe było tylko dla wybranych punktów końcowych. Istotnym ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego jest przede wszystkim niska wiarygodność badań dla komparatora, tym niemniej rejestracja cemiplimabu przez agencje regulatorowe na podstawie badania EMPOWER-CSCC-1 oznacza, że efekt zdrowotny był znacznie wyższy aniżeli aktualnie dostępnych opcji.
- Nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu, pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Jedyne dowody naukowe dla komparatora to nierandomizowane badania typu RWD, przeprowadzone na niewielkich pod względem liczebności próbach.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie polegające na jakościowym zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji oraz komparatorów. W ramach niniejszej analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił również wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przeprowadzonego metodą MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*), przy czym z uwagi na ograniczenia wyżej opisanego porównania ma ono wyłącznie charakter uzupełniający i nie zamieszczano go w niniejszej AWA (wyniki w Aneksie E.3 w AE wnioskodawcy).

Wyniki analizy klinicznej dla cemiplimabu

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w populacji docelowej pochodzą z dwóch badań nierandomizowanych: fazy I – R2810-ONC-1423 oraz fazy II – EMPOWER-CSCC-1. Z uwagi na fakt, że badanie EMPOWER-CSCC-1 stanowi główne źródło danych, będące jednocześnie podstawą rejestracji ocenianej interwencji w niniejszym rozdziale omówiono wyniki w nim uzyskane, natomiast wyniki badania fazy I przedstawiono jedynie uzupełniająco.

Odpowiedź na leczenie (ORR)

Najnowsza analiza cząstkowa dla całej populacji badania wskazuje, że odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną na leczenie cemiplimabem w ocenie niezależnej komisji wynosił 44% (I-rzędowy punkt końcowy badania EMPOWER-CSCC-1), w tym u 11% odpowiedź miała charakter całkowity, a u 33% – częściowy. W ocenie niezależnej komisji kontrolę choroby (DCR) zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) lub choroby stabilnej (SD) w pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie (tj. po ok 56 dniach leczenia) odnotowano u 72% leczonych, a u 61% kontrola choroby miała charakter długoterminowy (DCR przez ≥ 105 dni). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wynosiła 2 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Zebrane dane wskazują, że odpowiedź na leczenie cemiplimabem miała charakter długoterminowy. DOR ≥ 6 mies. odnotowano u 75% chorych. Wyniki analizy danych przeprowadzone przez badaczy są spójne z wynikami uzyskanymi w ocenie niezależnej komisji.

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W.

Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1.

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza / data / mediana FU	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]				
			ORR	CR	PR	DCR	dDCR
mcSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	28/59 (47) [34,3; 60,9]	4/59 (7)	24/59 (41)	41/59 (69)	36/59 (61)
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR	29/59 (49) ^a [35,9; 62,5]	10/59 (17)	19/59 (32)	42/59 (71)	37/59 (63)
		IA	29/59 (49) [35,9; 62,5]	4/59 (7)	25/59 (42)	43/59 (73)	38/59 (64)
R2810-ONC-1423	IV/06.2018 FU: bd	ICR	7/16 (60)	0/16 (0)	7/16 (60)	12/16 (75)	-
lacSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	10/23 (43) [23,2; 65,5]	0/23 (0)	10/23 (43)	19/23 (83)	16/23 (70)
	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR	34/78 (44) ^a [32,4; 55,3]	10/78 (13)	24/78 (31)	62/78 (79)	49/78 (63)
		IA	41/78 (53) [40,9; 64,0]	13/78 (17)	28/78 (36)	62/78 (79)	55/78 (71)
R2810-ONC-1423	IV/06.2018 FU: bd	ICR	6/10 (44)	0/10 (0)	6/10 (60)	8/10 (80)	-
mcSCC / 350 mg Q3W							
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR	22/56 (39) ^a [26,5; 53,2]	2/56 (4)	20/56 (36)	35/56 (63)	31/56 (55)
		IA	29/56 (52) [38,0; 65,3]	3/56 (5)	26/56 (46)	40/56 (71)	34/56 (61)
Łącznie acSCC							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	38/82 (46) [35,3; 57,7]	4/82 (5)	34/82 (41)	60/82 (73)	52/82 (63)
	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR	85/193 (44) [36,9; 51,3]	22/193 (11)	63/193 (33)	139/193 (72)	117/193 (61)
		IA	99/193 (51) [44,0; 58,5]	20/193 (10)	79/193 (41)	146/193 (76)	127/193 (66)
R2810-ONC-1423	I/01.2017 FU: bd	bd	12/26 (46)	3/26 (12)	9/26 (35)	16/26 (62)	-
	II/04.2017 FU: 6,9 mies.	bd	12/26 (46)	2/26 (8)	10/26 (38)	18/26 (69)	-
	III/10.2017 FU: 11 mies.	ICR	13/26 (50)	0/26 (0)	13/26 (50)	20/26 (77)	17/26 (65)
	IV/01.2018 FU: 11,9 mies.	IA	13/26 (50)	2/26 (8)	11/26 (42)	18/26 (69)	15/26 (58)
	V/06.2018 FU: bd	ICR	13/26 (50)	0/26 (0)	13/26 (50)	20/26 (77)	-

a) I-rzędowy punkt końcowy podano z CI [95%]. We wszystkich grupach dolny CI [95%] przekraczał granicę istotności klinicznej – dla grupy mcSCC było to >15% ORR, a dla grupy lacSCC było to >25%

Tabela 14. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi (DOR) w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza / mediana FU	Typ analizy	TTR [mies.]		DOR ^a [mies.]		
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana [CI 95%]	
mcSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	28	1,9 (1,7-6,0)	28	NR [NE; NE]	
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR	29	1,87 (1,7-9,1)	29	NR [20,7; NE]	
		IA	29	1,87 (1,7-9,2)			
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	7	20,3 [4,6; 20,3]	
lacSCC / 3 mg/kg Q2W							

Badanie	Analiza / mediana FU	Typ analizy	TTR [mies.]		DOR ^a [mies.]	
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana [CI 95%]
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	-	-	10	NR [NE; NE]
	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR	34	1,91 (1,8-8,8)	34	NR [NE; NE] ^b
		IA	41	2,04 (1,7-20,5)		
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	6	NR [NE; NE]
mcSCC / 350 mg Q3W						
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR	22	2,07 (2,0-8,3)	22	NR [NE; NE]
		IA	29	2,10 (1,4-10,3)		
Łącznie acSCC						
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR	85	2,00 (1,7-9,1)	85	NR [20,7; NE]
		IA	99	2,07 (1,4-20,5)		
R2810-ONC-1423	III/10.2017 FU: 11 mies.	ICR	13	2,3 (1,7-7,3)	13	NR [NE; NE]
	IV/01.2018 FU: 11,9 mies.	IA	13	1,9 (1,7-7,5)	13	NR [NE; NE]
	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	13	20,3 [NE; NE]

a) Estymowany metodą Kaplana-Meiera

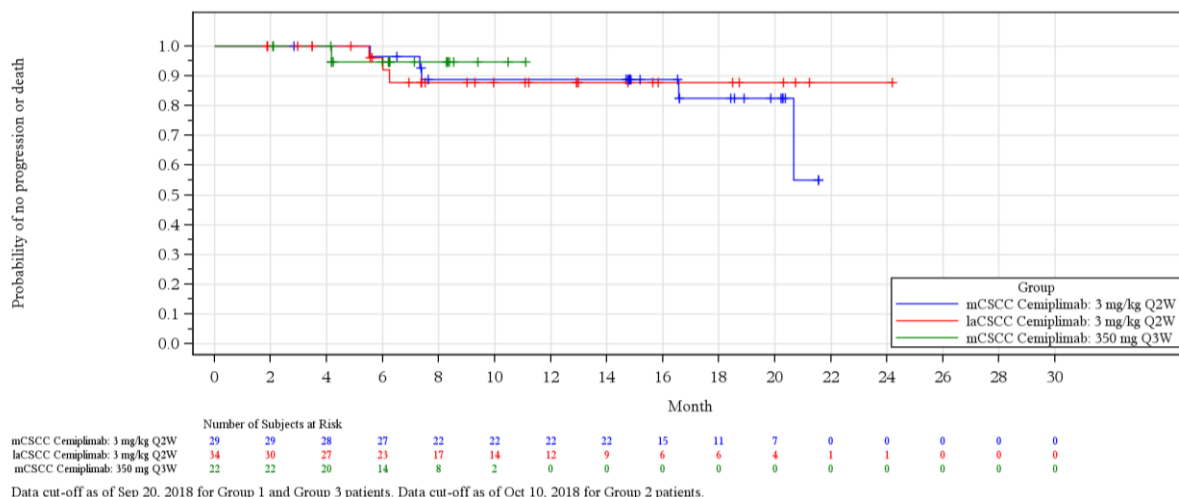
b) Najdłuższa DOR w momencie odciążenia danych wyniosła 24,2 mies. i wciąż trwała.

Tabela 15. Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie w badaniach dla cemiplimabu

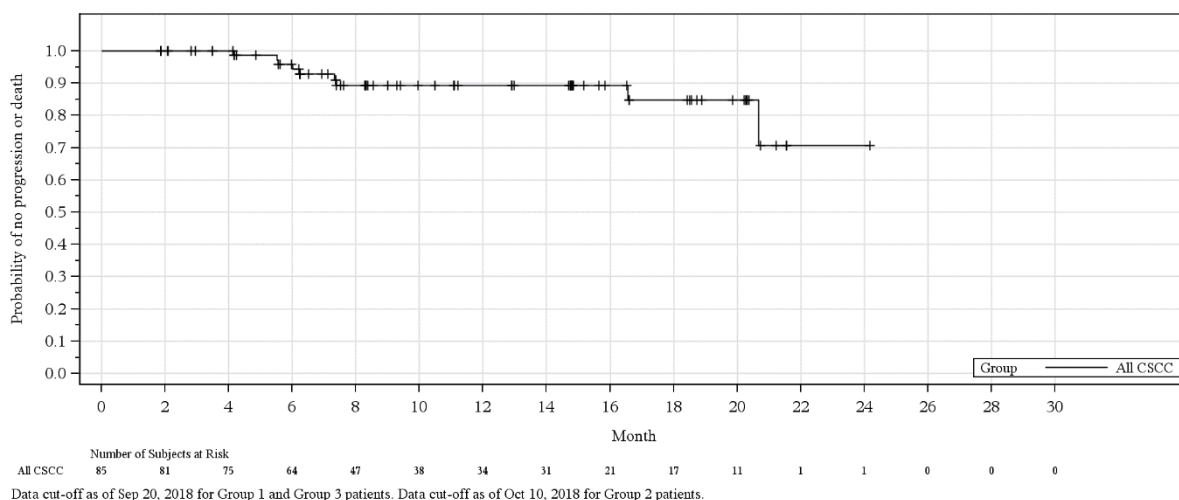
Badanie	Analiza / mediana FU	Typ analizy	TTR [n/N (%)]			DOR [n/N (%)]		
			<2 mies.	2-6 mies.	≥6 mies.	≥6 mies.	≥12 mies.	≥16 mies.
mcSCC / 3 mg/kg Q2W								
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	-	-	-	16/28 (57)	1/28 (4)	0/28 (0)
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR	22/29 (76)	6/29 (21)	1/29 (3)	27/29 (93)	22/29 (76)	15/29 (52)
		IA	19/29 (66)	9/29 (31)	1/29 (3)			
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	-	6/7 (86)	5/7 (71)	2/7 (29)
lacSCC / 3 mg/kg Q2W								
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	-	-	-	7/10 (70)	1/10 (10)	0/10 (0)
	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR	18/34 (53)	12/34 (35)	4/34 (12)	23/34 (68)	12/34 (35)	6/34 (18)
		IA	20/41 (49)	15/41 (37)	6/41 (15)			
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	-	5/6 (83)	4/6 (67)	0/6 (0)
mcSCC / 350 mg Q3W								
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR	1/22 (5)	18/22 (82)	3/22 (14)	14/22 (64)	0/22 (0)	0/22 (0)
		IA	3/29 (10)	20/29 (69)	6/29 (21)			
Łącznie acSCC								
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR	41/85 (48)	36/85 (42)	8/85 (9)	64/85 (75)	34/85 (40)	21/85 (25)
		IA	42/99 (42)	44/99 (44)	13/99 (13)			
R2810-ONC-1423	III/10.2017 FU: 11 mies.	ICR	-	-	-	7/13 (54)	2/13 (15)	-

Badanie	Analiza / mediana FU	Typ analizy	TTR [n/N (%)]			DOR [n/N (%)]		
			<2 mies.	2-6 mies.	≥6 mies.	≥6 mies.	≥12 mies.	≥16 mies.
	IV/01.2018 FU: 11,9 mies.	IA	-	-	-	9/13 (69)	5/13 (38)	-
	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	-	11/13 (85)	9/13 (69)	2/13 (15)

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Maiera dla DOR w ocenie ICR – wyniki w poszczególnych grupach



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Maiera dla DOR w ocenie ICR – wyniki łączne dla acSCC



Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W najbardziej aktualnej analizie cząstkowej przeprowadzonej przez niezależną komisję dla całej populacji badania EMPOWER-CSCC-1 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 18,4 mies. Szacowane przeżycie wolne od progresji wynosiło 66%, 53% i 44% odpowiednio po 6, 12 i 24 miesiącach.

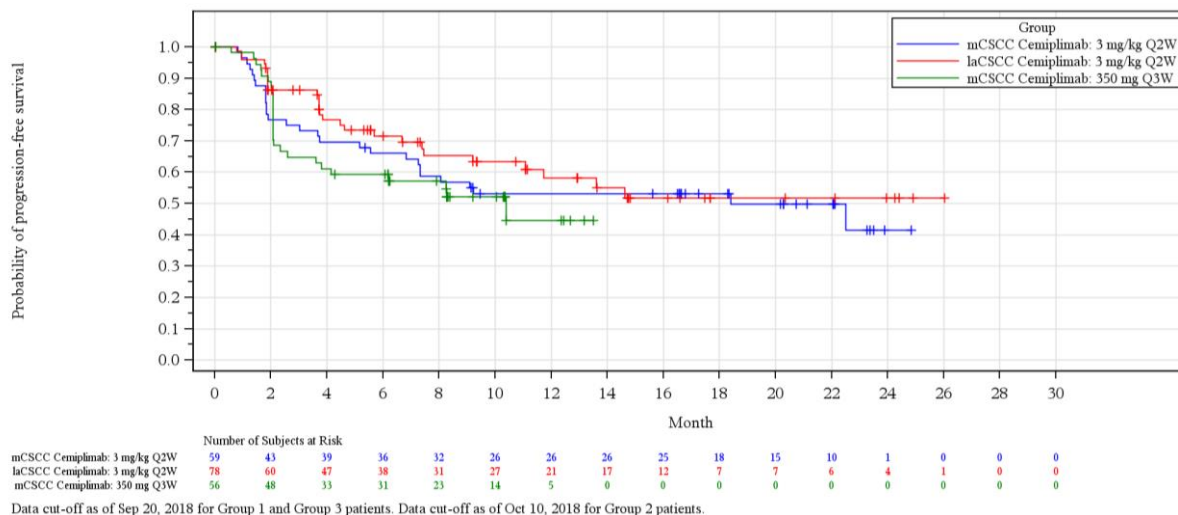
Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, laSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W.

Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1.

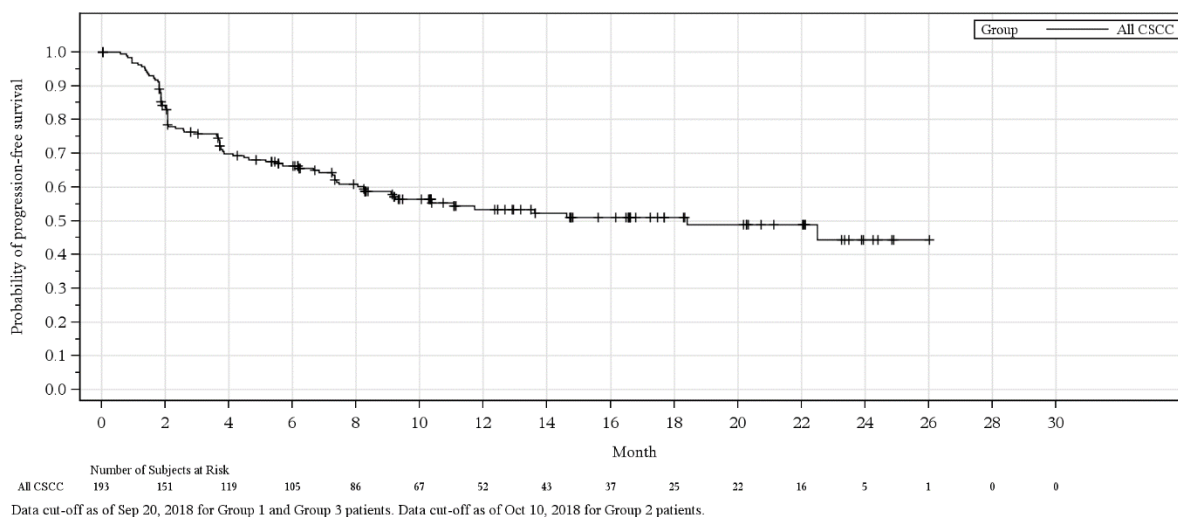
Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza	Typ analizy	PFS [mies.] [CI 95%]		PFS (%) [CI 95%]		
			N	Mediana	6 mies.	12 mies.	24 mies.
mcSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	59	NR [bd]	-	53,0 [37,0; 66,0]	-
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR ■	59	18,4 [7,3; NE]	66,0 [52,0; 76,8]	53,1 [39,1; 65,2]	■
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	16	16,2 [1,8; 22,0]	62,5 [34,9; 81,1]	55,6 [28,6; 75,9]	-
laSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR ■	78	NR [9,2; NE]	71,5 [58,9; 80,9]	58,1 [43,7; 70,0]	■
	V/06.2018 FU: bd	ICR	10	NR [1,1; NE]	88,9 [43,3; 98,4]	88,9 [43,3; 98,4]	-
mcSCC / 350 mg Q3W							
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR ■	56	10,4 [3,6; NE]	59,3 [45,0; 71,0]	44,6 [26,5; 61,3]	■
Łącznie acSCC							
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR ■	193	18,4 [9,1; NE]	66,3 [58,8; 72,7]	53,4 [45,1; 60,9]	■
R2810-ONC-1423	I/01.2017 FU: bd	bd	26	NR [bd]	-	-	-
	V/06.2018 FU: bd	ICR	26	22,0 [5,4; NE]	71,8 [49,7; 85,5]	67,3 [45,0; 82,2]	-

Wykres 3. Wykres Kaplana-Maiera dla PFS w ocenie ICR – wyniki w poszczególnych grupach



Wykres 4. Wykres Kaplana-Maiera dla PFS w ocenie ICR – wyniki łączne dla acSCC



Przeżycie całkowite (OS)

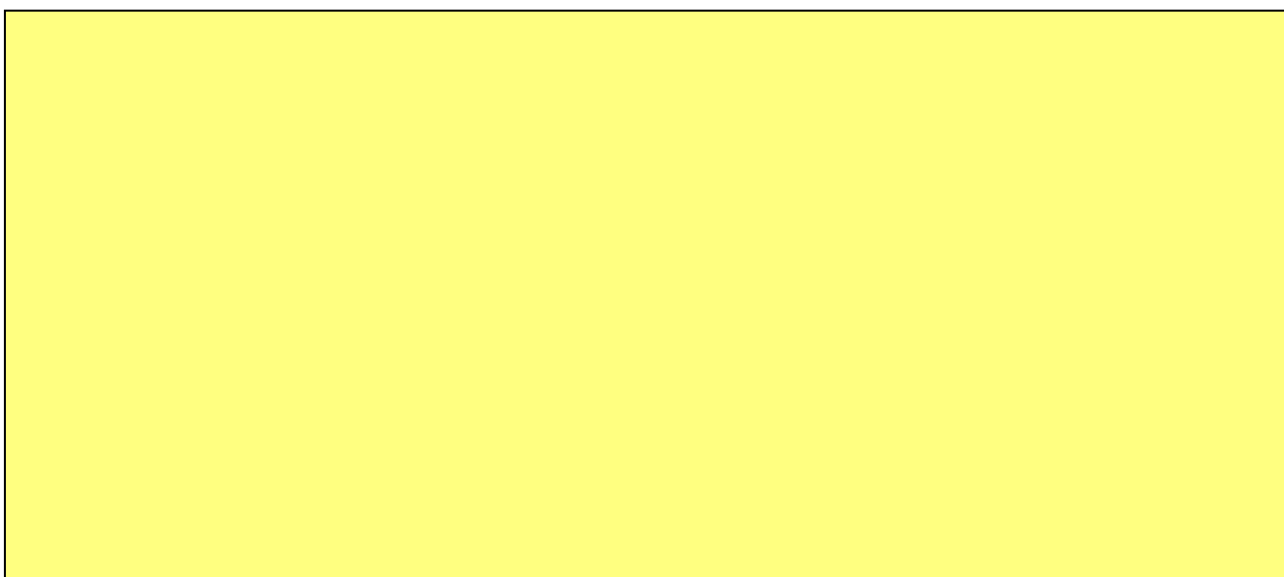
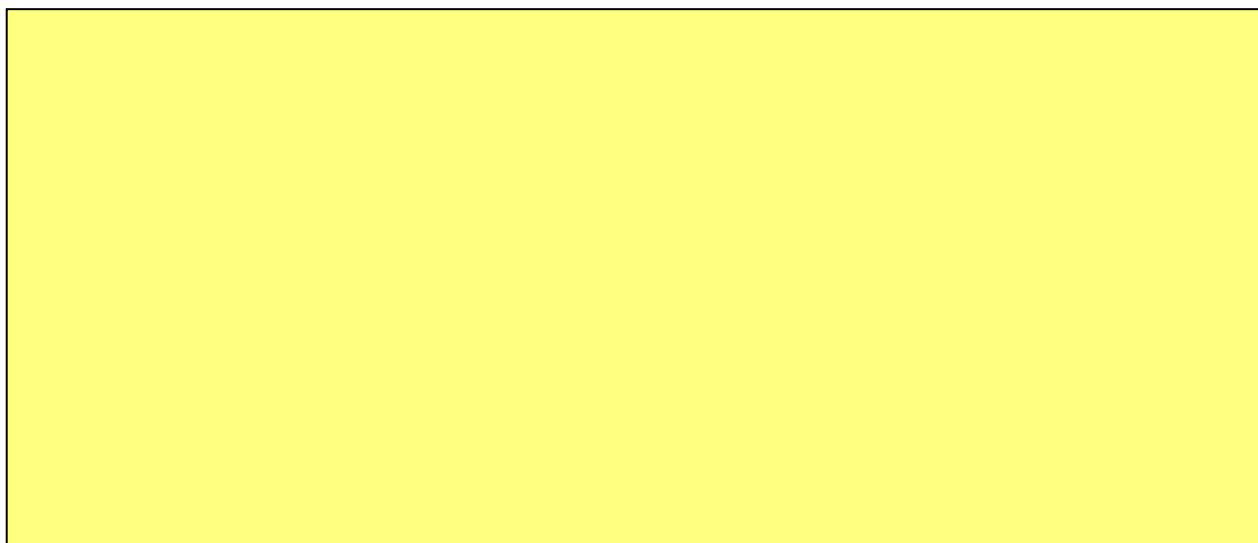
W najbardziej aktualnej analizie cząstkowej przeprowadzonej przez badaczy dla całej populacji badania EMPOWER-CSCC-1 mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Szacowane przeżycie całkowite wynosiło 86% i 78% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W.

Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1.

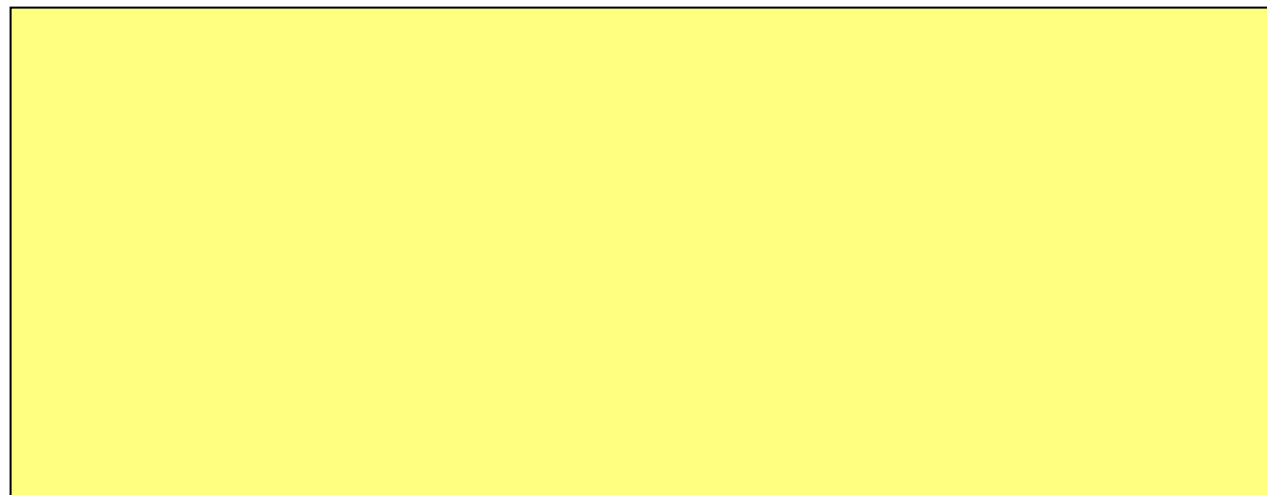
Tabela 17. Przeżycie całkowite w badaniach dla cemiplimabu

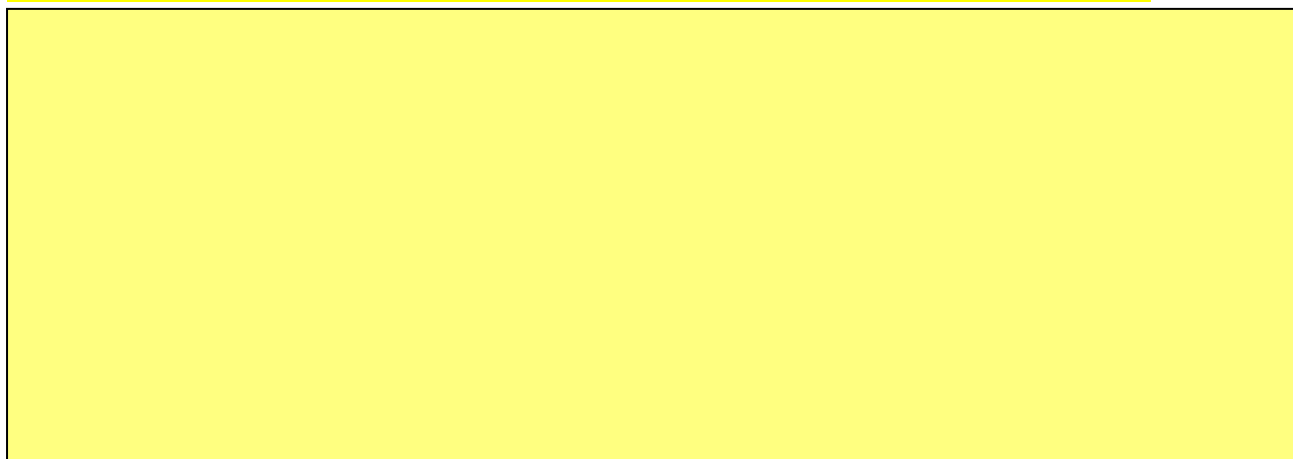
Badanie	Analiza	Typ analizy	OS [mies.] [CI 95%]		OS (%) [CI 95%]	
			N	Mediana	12 mies.	24 mies.
mcSCC / 3 mg/kg Q2W						
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	IA	59	NR [NE; NE]	81,0 [68,0; 89,0]	-
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	IA	59	NR [NE; NE]	81,3 [68,7; 89,2]	70,6 [57,0; 80,6]
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	IA	16	22,0 [13,6; NE]	80,2 [50,1; 93,2]	-
lacSCC / 3 mg/kg Q2W						
EMPOWER-CSCC-1	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	IA	78	NR [NE; NE]	93,2 [84,4; 97,1]	
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	IA	10	NR [1,1; NE]	90,0 [47,3; 98,5]	-
mcSCC / 350 mg Q3W						
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	IA	56	NR [NE; NE]	76,1 [56,9; 87,6]	
Łącznie acSCC						
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	IA	193	NR [NE; NE]	85,7 [79,6; 90,1]	
R2810-ONC-1423	I/01.2017 FU: bd	IA	26	NR [bd]	-	-
	V/06.2018 FU: bd	IA	26	NR [16,2; NE]	83,3 [61,3; 93,4]	-



Jakość życia

Ocenę jakości życia w badaniu EMPOWER-CSCC-1 przeprowadzono z wykorzystaniem skali EORTC QLQ-C30. Średnie wartości w domenie zdrowia ogólnego dla populacji łącznej badania wskazują na brak istotnych zmian w zakresie jakości życia w trakcie terapii cemiplimabem. Wyjątek pod tym względem stanowią wyniki w podskali oceniającej ból, dla której wartości średnie wskazują na zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu cemiplimabu.





Wizualna odpowiedź na leczenie

Wybrane przypadki – przed i po zastosowaniu terapii cemiplimabem w ramach badania EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 zamieszczono na fotografiach w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 35 i 36.

Wyniki analizy klinicznej dla BAT

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa BAT w populacji docelowej pochodzą z czterech badań nierandomizowanych (Jarkowski 2016, DeCOG, Sun 2019, Ogata 2020), przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, ale cechującymi się niską jakością metodyczną, w tym małą liczebnością próby, retrospektywnym charakterem obserwacji oraz niepełnym raportowaniem wyników). W dwóch badaniach – Jarkowski 2016 i DeCOG – raportowano wyniki dla związków platyny, natomiast w badaniu Sun 2019 podano wyniki dla pacjentów otrzymujących głównie paliatywną radioterapię i opiekę hospicyjną. Wyniki badania Ogata 2020 zaprezentowano w osobnym akapicie.

Odpowiedź na leczenie

Na podstawie dowodów o ograniczonej wiarygodności wykazano, że stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny w populacji docelowej związane było z uzyskaniem odpowiedzi ogólnej średnio u 50% chorych, przy czym w większości przypadków miała ona charakter częściowy (47%), a odpowiedź całkowitą uzyskało zaledwie 3% pacjentów. U większości pacjentów odpowiedź miała charakter krótkotrwały – mediana czasu jej trwania nie przekraczała 5 mies.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla komparatorów

Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]		
			ORR	CR	PR
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	42,8	10/18 (56)	0/18 (0)	10/18 (56)
DeCOG	CT oparta o platynę	bd	5/12 (42)	1/12 (8)	4/12 (33)
Łącznie^a			15/30 (50)	1/30 (3)	14/30 (47)

a) Średnia wyznaczono na podstawie wyników badania Jarkowski 2016 i DeCOG

Tabela 19. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach dla komparatorów

Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	DOR	
			Wyniki dla pojedynczych pacjentów	Mediana [95% CI]
DeCOG	CT oparta o platynę	bd	2 pacjentów – średnia 9 mies. 1 pacjent – 5 mies. 1 pacjent – 0 mies. 1 pacjent – 2 mies.	≤5 ^a mies. [bd]

a) Obliczenia własne na podstawie wyników dla pojedynczych pacjentów.

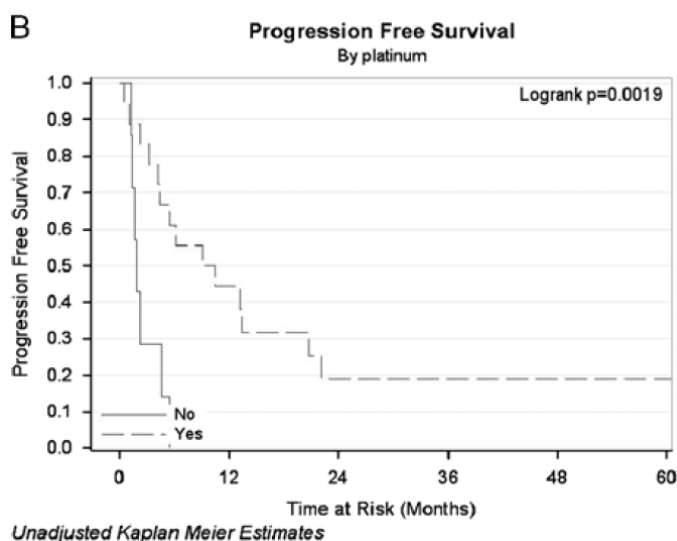
Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny wynosiła 9,8 mies. Estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie wolne od progresji wynosiło 47% i 20% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla komparatorów

Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	PFS [mies.] [CI 95%]		PFS (%) [CI 95%]	
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	42,8	18	9,8 [bd]	47 [bd] ^a	20 [bd] ^a

a) Odsetek określony na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Jarkowski 2016.

Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji w badaniu Jarkowski 2016 w zależności od rodzaju stosowanej terapiiPrzeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny wynosiła 15,1 mies. Estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite wynosiło 59% i 35% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Mediana przeżycia całkowitego w przypadku zastosowania wyłącznie leczenia paliatywnego (brak kwalifikacji do operacji paliatywnej) wynosiła 4,7 mies., a estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite wynosiło w tym przypadku 33% i 15% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

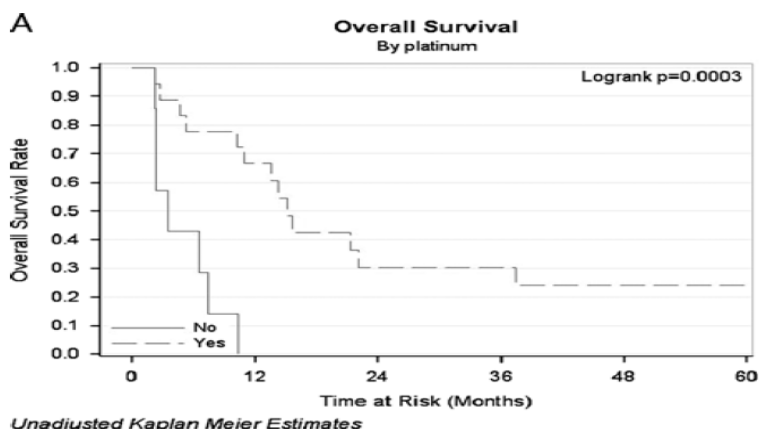
Tabela 21. Przeżycie całkowite w badaniach dla komparatorów

Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	OS [mies.] [CI 95%]		OS (%) [CI 95%]	
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	42,8	18	15,1 [bd]	59 [bd] ^a	35 [bd] ^a
Sun 2019	Paliatywna RT / opieka hospicyjna	bd	36	4,7 [3,7; 7,0]	33 [bd] ^b	15 [bd] ^b

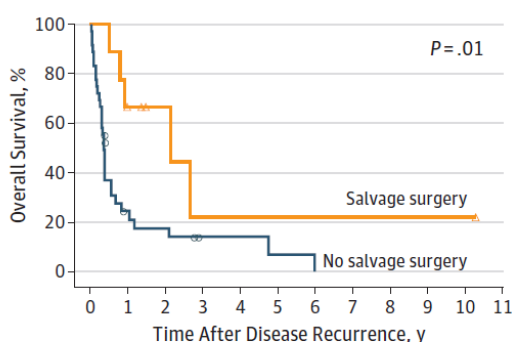
a) Odsetek określony na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Jarkowski 2016.

b) Odsetek określony na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Sun 2019.

Wykres 12. Przeżycie całkowite w badaniu Jarkowski 2016 w zależności od rodzaju stosowanej terapii



Wykres 13. Przeżycie całkowite w badaniu Sun 2019 w zależności od rodzaju stosowanej terapii



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Patients who underwent salvage surgery	9	6	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Patients who did not undergo salvage surgery	36	7	5	2	2	1	1	0				

Salvage surgery – pacjenci, którzy otrzymali operację ratunkową
No salvage surgery – pacjenci otrzymujący głównie paliatywną RT / opiekę hospicyjną.

Badanie Ogata 2020 (badanie odnalezione w ramach aktualizacji przeprowadzonej przez wnioskodawcę)

Wyniki raportowane w pracy Ogata 2020 są spójne z dotychczas zebranymi danymi odnośnie do skuteczności schematów opartych na platynach. Oznacza to, że wyniki badania Ogata 2020 nie zmieniają wyników i wniosków zaprezentowanych w analizie klinicznej zarówno w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii opartej na związkach platyn, jak również głównych wniosków z analizy porównawczej względem cemiplimabu. Jednocześnie należy nadmienić, że wyniki wspomnianej analizy porównawczej wskazują, że stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi, które znajdują odzwierciedlenie w numerycznie wyższym odsetku pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie, a to z kolei przekłada się na poprawę rokowania w zakresie w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 22. Szczegółowe wyniki badania Ogata 2020 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BAT z wykorzystaniem związków platyn

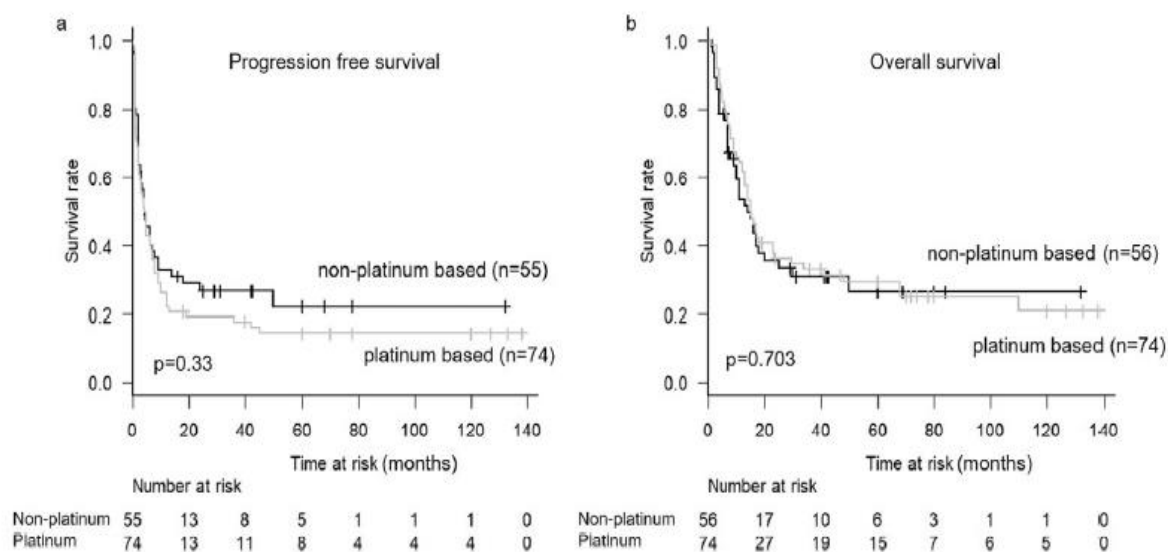
Punkt końcowy	Ogata 2020	
	Skuteczność	
Interwencja	Chemioterapia oparta na zw. platyny	CIS+5-FU
ORR	35/74 (47%)	16/28 (57%)
CR	15/74 (20%)	3/28 (11%)
PR	20/74 (27%)	13/28 (46%)
Średnia DOR	15 mies.	11 mies.

Punkt końcowy	Ogata 2020	
Mediana PFS	4,4 mies.	
12-mies. PFS	24% ^a	
24-mies. PFS	19% ^a	
60-mies. PFS	14%	
Mediana OS	15,1 mies.	
12-mies. OS	63% ^a	
24-mies. OS	36% ^a	
60-mies. OS	29% ^a	
Bezpieczeństwo		
AE ogółem	57/74 (77%)	
AE st. 3-4	21/74 (28%)	
Szczegółowe AE	Stopnia III	Stopnia IV
Zmniejszenie liczby neutrofilii	8/74 (11%)	3/74 (4%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	7/74 (9%)	1/74 (1%)
Anoreksja	3/74 (4%)	0/74 (0%)
Owrzodzenie skóry	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Anemia	2/74 (3%)	0/74 (0%)
Hiponatremia	1/74 (1%)	1/74 (1%)
Erytrodermia	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Zapalenie płuc	0/74 (0%)	1/74 (1%)
Gorączka neutropeniczna	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Hiperkaliemia	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Omdlenie	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Wrzód dwunastnicy	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Wzrost GGT	1/74 (1%)	0/74 (0%)

GGT – gamma-glutamylotranspeptydaza

a) Wartości odczytane z krzywej Kaplana Maiera (poniższy wykres).

Wykres 14. Wykres Kaplana-Maiera dla PFS i OS dla terapii opartej na związkach platyn w badaniu Ogata 2020



Wyniki porównania pośredniego pomiędzy cemiplimabem a BAT – zestawienie jakościowe

Zestawienie jakościowe parametrów skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy cemiplimabem a BAT na podstawie zidentyfikowanych badań było możliwe jedynie w odniesieniu do wybranych punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (odsetki ORR, CR, PR) oraz czas jej trwania (mediana),
- przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite (mediana i prawdopodobieństwo przeżycia w 12. i 24. mies.),
- wybrane punkty końcowe z obszaru bezpieczeństwa.

W poniższym zestawieniu w pierwszej kolejności prezentowano wyniki z badania EMPOWER-CSCC-1 pochodzące z oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję, dla wszystkich podgrup łącznie.

Interpretując wyniki poniższego zestawienia należy uwzględnić istotną różnicę w jakości danych, a co za tym idzie ich wiarygodności. Badanie EMPOWER-CSCC-1 to prospektywne badanie kliniczne, podczas gdy badania dla komparatora to prace z retrospektywnym charakterem obserwacji.

Odpowiedź na leczenie

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują na zbliżone wartości odsetków odpowiedzi na leczenie w grupie cemiplimabu i BAT (44% vs 50%), przy czym w grupie stosującej cemiplimab blisko 4-krotnie częściej odpowiedź na leczenie miała charakter całkowity (11% vs 3%). Największe korzyści dotyczyły jednak czasu utrzymania się odpowiedzi na leczenie, gdyż pacjenci w grupie BAT bardzo szybko tracili uzyskaną odpowiedź (mediana DOR < 5 mies.), natomiast u pacjentów leczonych cemiplimabem odpowiedź utrzymywała się znacznie dłużej – nie osiągnięto mediany DOR, a u ponad 75% pacjentów odpowiedź utrzymywała się dłużej niż 6 mies.

Przeżycie wolne od progresji

Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem mediana PFS była blisko 2-krotnie dłuższa niż wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem chemioterapii opartej na związkach platyny. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w grupie cemiplimabu było wyższe niż w grupie stosującej chemioterapię opartą na związkach platyny zarówno po 12 mies. (53% vs 47%), jak również po 24 mies. (44% vs 20%).

Przeżycie całkowite

Estymowane przeżycie całkowite u pacjentów leczonych cemiplimabem było wyższe niż w grupie BAT zarówno po 12 mies. (86% vs 59%), jak również w dłuższym 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (78% vs 35%). Przykładowo, prawdopodobieństwo przeżycia w 24-mies. okresie obserwacji w grupie cemiplimabu było 2-krotnie wyższe niż w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na związkach platyny i aż 5-krotnie wyższe niż w grupie stosujących wyłącznie leczenie paliatywne.

Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano chemioterapię opartą na związkach platyny mediana ta wynosiła 15,1 mies., a u pacjentów stosujących wyłącznie leczenie paliatywne (pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, którzy w większości otrzymywali paliatywną radioterapię lub opiekę hospicyjną) mediana przeżycia wynosiła zaledwie 4,7 mies.

Bezpieczeństwo

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa było możliwe jedynie w odniesieniu do jednego punktu końcowego, jakim jest zaprzestanie leczenia z powodu AE, gdyż w badaniach zidentyfikowanych dla BAT zasadniczo nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa. Wyniki zestawienia jakościowego wskazują na zbliżony odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE w grupie interwencji i w grupie komparatora.

Podsumowanie

Wyniki zestawienia jakościowego pomiędzy cemiplimabem a BAT wskazują, że stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi, które znajdują odzwierciedlenie w numerycznie wyższym odsetku pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz w znacząco dłuższej medianie czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Korzyści obserwowane w zakresie odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu cemiplimabu przekładały się na poprawę rokowania w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 23. Zestawienie jakościowe wyników dla cemiplimabu oraz BAT

Punkt końcowy	Cemiplimab	BAT			
		CT oparta o platynę		Paliatywna RT / opieka hospicyjna	CT oparta o platynę / CIS+5-FU
	EMPOWER-CSCC-1 (nRCT)	Jarkowski 2016 (RWD)	DeCOG (RWD)	Sun 2019 (RWD)	Ogata 2020 ^b
	N = 193	N = 18	N = 13	N = 36	N = 74
ORR	44%	50% ^a		-	47%
CR	11%	3% ^a		-	20%
PR	33%	47% ^a		-	27%
Mediana DOR [95%CI] w mies.	NR [20,7; NE]	-	≤5 [bd]	-	Średnia: 15
Mediana PFS [95%CI] w mies.	18,4 [9,1; NE]	9,8 [bd]	-	-	4,4 [bd]
12-mies. PFS	53%	47%	-	-	24%
24-mies. PFS		20%	-	-	19%
Mediana OS [95% CI] w mies.	NR [NE; NE]	15,1 [bd]	-	4,7 [3,7; 7,0]	15,1 [bd]
12-mies. OS	86%	59%	-	33%	63%
24-mies. OS		35%	-	15%	36%
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	8%	-	8%	-	-

a) Średnia wyników z badania Jarkowski 2016 i DeCOG. Badanie Jarkowski 2016 – ORR: 56%, CR: 0%, PR: 56% oraz DeCOG – ORR: 42%, CR: 33%, PR: 42%
b) Wyniki uzyskane w badaniu Ogata 2020 wskazują, że pacjenci stosujący chemioterapię opartą na związkach platyny (platinum based) nie odnieśli dodatkowych korzyści klinicznych w zakresie PFS i OS w porównaniu do chorych leczonych innymi opcjami terapeutycznymi (non-platinum-based). Mediana PFS i 5-letni PFS wynosiła 4,4 mies. i 14% w grupie stosujących związki platyny oraz 4,3 mies. i 22% w grupie leczonej bez wykorzystania platyn (HR = 1,217 [0,82-1,81]; p = 0,33), z kolei mediana OS i 5-letni OS wynosiła odpowiednio 15,1 mies. i 29% oraz 14,0 mies. i 26% (HR = 0,992 [0,605; 1,406]; p = 0,703).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dla cemiplimabu

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych w formie analizy zbiorczej z badań R2810-ONC-1423 EMPOWER-CSCC-1 zaprezentowane w raporcie opublikowanym przez EMA wskazują, że niemal wszyscy pacjenci przyjmujący cemiplimab doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAE, *treatment-emergent adverse event*). TEAE o stopniu nasilenia ≥3 odnotowano u 38% w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz 45% niezależnie od schematu dawkowania, podobnie TEAE uznane za ciężkie odnotowano u 38% i 35% chorych, odpowiednio. Ciężkie TEAE związane z leczeniem występowały u pojedynczych pacjentów – odpowiednio 7% i 8%. Zaraportowano 1 zgon w wyniku TEAE związanego z leczeniem. Do najczęściej raportowanych szczegółowych TEAE (≥15%) należały: zmęczenie, biegunka, mdłości i świąd.

W obu badaniach oceniano również TEAE związane z układem immunologicznym, które odnotowano u 16% i 26%, odpowiednio w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz niezależnie od schematu dawkowania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należała niedoczynność tarczycy (odpowiednio 11% i 10%), przy czym raportowane zdarzenia miały charakter łagodny do umiarkowanego. Pozostałe zdarzenia związane z układem immunologicznym występowały u pojedynczych pacjentów.

Tabela 24. Ryzyko wstąpienia TEAE ogółem w badaniach dla cemiplimabu

Punkt końcowy	mcSCC / 350 mg Q3W ^a	acSCC ^b
	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, <i>treatment-emergent adverse event</i>)		
TEAE ogółem	53/56 (95)	217/219 (99)
TEAE st. ≥3	21/56 (38)	98/219 (45)
Ciężkie TEAE	21/56 (38)	76/219 (35)
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	3/56 (5)	17/219 (8)

Punkt końcowy	mcSCC / 350 mg Q3W ^a	acSCC ^b
	n/N (%)	n/N (%)
TEAE prowadzące do przerwania lub opóźnienia leczenia	14/56 (25)	72/219 (33)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki	1/56 (2)	3/219 (1)
TEAE prowadzące do zgonu	1/56 (2)	6/219 (3)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	4/56 (7)	18/219 (8)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0/56 (0)	1/219 (<1)
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE, <i>immune-related adverse events</i>)		
irAE ogółem	9/56 (16)	56/219 (26)
irAE st. ≥ 3	1/56 (2)	15/219 (7)

a) Wyniki z badania EMPOWER-CSCC-1; data odcięcia wyników: 06.2018.

b) Wyniki łączne z badań fazy I i II dla wszystkich dawek cemiplimabu; data odcięcia wyników: 06.2018 dla pacjentów z badania R2810-ONC-1423, 09.2018 dla pacjentów mcSCC z badania EMPOWER-CSCC-1 oraz 10.2018 dla pacjentów laSCC z badania EMPOWER-CSCC-1

Tabela 25. Ryzyko wystąpienia szczegółowych TEAE w badaniach dla cemiplimabu

Punkt końcowy	mcSCC / 350 mg Q3W ^a	acSCC ^{ab}
	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, <i>treatment-emergent adverse event</i>) występujące u $\geq 10\%$		
Biegunka	8/56 (14)	50/219 (23)
Mdłości	9/56 (16)	44/219 (20)
Zaparcia	6/56 (11)	27/219 (12)
Wymioty	5/56 (9)	20/219 (9)
Zmęczenie	15/56 (27)	69/219 (32)
Świąd	6/56 (11)	40/219 (18)
Wysypka	9/56 (16)	31/219 (14)
Wysypka plamisto-grudkowa	5/56 (9)	22/219 (10)
Ból stawów	5/56 (9)	25/219 (11)
Zmniejszony apetyt	4/56 (7)	21/219 (10)
Kaszel	4/56 (7)	31/219 (14)
Anemia	6/56 (11)	24/219 (11)
Niedoczynność tarczycy	6/56 (11)	22/219 (10)
TEAE stopnia ≥ 3		
Zapalenie płuc	0/56 (0)	6/219 (3)
Zapalenie tkanki łącznej	1/56 (2)	7/219 (3)
Sepsa	1/56 (2)	5/219 (2)
Zakażenia skóry	1/56 (2)	5/219 (2)
Hiperkalcemia	1/56 (2)	5/219 (2)
Odwodnienie	2/56 (4)	3/219 (1)
Anemia	3/56 (5)	6/219 (3)
Limfopenia	1/56 (2)	3/219 (1)
Zatorowość płucna	2/56 (4)	2/219 (1)
Zmęczenie	3/56 (5)	5/219 (2)
Dysfagia	2/56 (4)	2/219 (1)
Nadciśnienie tętnicze	0/56 (0)	6/219 (3)
Omdlenie	2/56 (4)	3/219 (1)
Krwimocz	3/56 (5)	2/219 (1)

a) Data odcięcia wyników: 06.2018

b) Wyniki łączne z badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 dla wszystkich dawek cemiplimabu.

Tabela 26. Ryzyko wystąpienia szczegółowych ciężkich TEAE w badaniach dla cemiplimabu

Punkt końcowy	acSCC ^a n/N (%)	
	Ogółem	St. ≥3
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, <i>treatment-emergent adverse event</i>)		
Anemia	13/163 (8)	2/163 (1)
Limfopenia	4/163 (3)	1/163 (1)
Neutropenia	1/163 (1)	0/163 (0)
Bezsenność	7/163 (4)	0/163 (0)
Delirium	4/163 (3)	2/163 (1)
Upadek	9/163 (6)	0/163 (0)
Nadciśnienie	10/163 (6)	5/163 (3)
Ostre uszkodzenie nerek	3/163 (2)	2/163 (1)
Niedoczynność tarczycy	14/163 (9)	0/163 (0)
Migotanie przedsionków	3/163 (2)	2/163 (1)
Zawał mięśnia sercowego	2/163 (1)	2/163 (2)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	2/163 (1)	2/163 (2)

a) Wyniki łączne z badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 dla wszystkich dawek cemiplimabu; data odcięcia wyników: 09-10.2017

Tabela 27. Szczegółowe AE związane z układem immunologicznym (irAE wymagające leczenia układowymi kortykosteroidami oraz irAE związane z układem endokrynnym zidentyfikowane przez sponsora) w badaniach dla cemiplimabu, występujące u ≥1% pacjentów

Punkt końcowy	mcSCC / 350 mg Q3W ^a n/N (%)		acSCC ^b n/N (%)	
	Ogółem	st. ≥3	Ogółem	st. ≥3
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE, <i>immune-related adverse events</i>)				
Niedoczynność tarczycy	6/56 (11)	0/56 (0)	21/219 (10)	0/219 (0)
Zapalenie płuc zw. z ukł. immunologicznym	1/56 (2)	0/56 (0)	10/219 (5)	4/219 (2)
Ból stawów	0/56 (0)	0/56 (0)	4/219 (2)	0/219 (0)
Nadczynność tarczycy	2/56 (4)	0/56 (0)	6/219 (3)	0/219 (0)
Zapalenie okrężnicy zw. z ukł. immunologicznym	1/56 (2)	0/56 (0)	6/219 (3)	1/219 (<1)
Skórne AE zw. z ukł. immunologicznym	0/56 (0)	0/56 (0)	3/219 (1)	1/219 (<1)
Zapalenie wątroby zw. z ukł. immunologicznym	1/56 (2)	1/56 (2)	3/219 (1)	3/219 (1)
Zapalenie stawów	0/56 (0)	0/56 (0)	2/219 (1)	1/219 (<1)

a) Wyniki z badania EMPOWER-CSCC-1; data odcięcia wyników: 06.2018.

b) Wyniki łączne z badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 dla wszystkich dawek cemiplimabu; data odcięcia wyników: 06.2018.

Wyniki dla BAT

Zdarzenia niepożądane dotyczące stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny raportowano w badaniu DeCOG, w którym podano, że zaprzestanie leczenia z powodu AE wystąpiło u 1 pacjenta (8%) oraz w badaniu Ogata 2020 (szczegóły w tabeli)

Tabela 28. Bezpieczeństwo ogólne w badaniach dla komparatorów

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	n/N (%)
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	DeCOG	CT oparta o platynę	bd	1/12 (8)

Tabela 29. Szczegółowe wyniki badania Ogata 2020 dotyczące bezpieczeństwa BAT z wykorzystaniem związków platyn

Punkt końcowy	Ogata 2020	
AE ogółem	57/74 (77%)	
AE st. 3-4	21/74 (28%)	
Szczegółowe AE	Stopnia III	Stopnia IV

Punkt końcowy	Ogata 2020	
Zmniejszenie liczby neutrofilii	8/74 (11%)	3/74 (4%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	7/74 (9%)	1/74 (1%)
Anoreksja	3/74 (4%)	0/74 (0%)
Owrodzenie skóry	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Anemia	2/74 (3%)	0/74 (0%)
Hiponatremia	1/74 (1%)	1/74 (1%)
Erytrodermia	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Zapalenie płuc	0/74 (0%)	1/74 (1%)
Gorączka neutropeniczna	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Hiperkaliemia	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Omdlenie	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Wrzód dwunastnicy	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Wzrost GGT	1/74 (1%)	0/74 (0%)

GGT – gamma-glutamylotranspeptydaza

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku dodatkowego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli publikacje opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- 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, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000775. (First Published online 2020 Jun 17)
- 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. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 10033-10033 (Presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Virtual Scientific Meeting, May 29–31, 2020)
- Rischin, D, et al., Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up., *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 10018-10018 (Published online May 25, 2020)
- Salzmann M.; Leiter U.; Loquai C.; Zimmer L.; Ugurel S.; Gutzmer R.; Thoms K.-M.; Enk A.H.; Hassel J.C. Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *European Journal of Cancer* / 2020;138:125-132 (Epub 2020 Aug 31)

Według wnioskodawcy, spośród wymienionych przez AOTMiT prac opublikowanych po złożeniu wniosku refundacyjnego, do analizy klinicznej mogłyby się kwalifikować jedynie trzy pierwsze pozycje, będące publikacjami dodatkowymi do badania EMPOWER-CSCC-1. Poniżej fragment komentarza wnioskodawcy.

„Badanie Salzmann 2020 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej, bowiem populacja badania była mieszana pod względem stosowanego leczenia oraz brak jest wyników dla pacjentów stosujących cemiplimab. Z kolei prace Rischin 2020a oraz Migden 2020 to publikacje dodatkowe do badania EMPOWER-CSCC-1, zawierające zaprezentowane już w analizie klinicznej wyniki, natomiast w abstrakcie Rischin 2020b przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia: X 2019 r.), przy czym są one zasadniczo spójne z danymi z wcześniejszych analiz cząstkowych i nie zmieniają wnioskowania w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu. Uwzględnienie ww. badań w analizie klinicznej implikowałoby konieczność przeprowadzenia ponownego przeglądu systematycznego (w tym systematycznego przeszukania baz), bowiem wybiórcze włączenie dodatkowych publikacji nie jest poprawne metodologicznie. W kontekście analizy ekonomicznej uwzględnienie danych z pracy Rischin 2020b, w której raportowano wyniki w zakresie OS, ale bez wyników w zakresie PFS lub czasu trwania terapii cemiplimabem, wymagałoby modelowania wyników analizy na bazie danych pochodzących z różnych okresów obserwacji. Uniemożliwiłoby to także przeprowadzenie dostosowania wyników badania do zapisów proponowanego programu lekowego, które

zastosowano w analizie. Podejście takie zwiększałoby więc także niepewność uzyskanych oszacowań i z tego względu należy uznać je za niewskazane.”

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Do najczęściej występujących (bardzo często, tj. $\geq 1/10$) działań niepożądanych cemiplimabu wymienionych w ChPL należały: biegunka, wysypka, świąd oraz zmęczenie.

Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. 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 tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego

Wnioskodawca nie odnalazł na stronach URPL, EMA lub FDA informacji dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku. Również analityk Agencji w ramach aktualizacji, nie odnalazł takich informacji.

Odnalezione informacje nie mają wpływu na zmianę wniosków z analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 1 przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim ITC 2019 (3 publikacje). Opis i wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych.

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (produkt leczniczy Libtayo, cemiplimab) stosowanej w ramach programu lekowego z najlepszą dostępną terapią (BAT), dostosowywaną indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumianą jako:

- leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, z/bez
- chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat CIS ± 5-FU).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności.

Zastosowany model ekonomiczny umożliwia modelowanie przebiegu choroby oraz kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji w dożywnym horyzoncie czasowym.

Model opracowano przy zastosowaniu techniki partitioned survival znanej również jako model AUC (ang. Area Under the Curve) z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia. W modelu wyszczególniono następujące stany zdrowia: „przed progresją” (Pre-progression), „po progresji” (Post-progression) i „zgon” (Death). Prawdopodobieństwa przejść między stanami określone są w każdym cyklu na podstawie wyznaczonych w dożywnym horyzoncie krzywych PFS i OS.

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywnym (średni wiek pacjentów w populacji docelowej wynosi 71 lat).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące kliniczne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, adverse events).

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). W celu określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględniono wyniki badania EMPOWER-CSCC-1 oraz przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań oraz przyjętych założeń przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz w Aneksie.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii CEM zaczerpnięto z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1. Skuteczność i bezpieczeństwo BAT określono na podstawie danych z badania Jarkowski 2016. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania EMPOWER-CSCC-1.

Uwzględnione koszty

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe (w nawiasie źródła danych):

- koszty leków ([redacted])
- koszty podania leków ([redacted])
- koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii i terapii paliatywnej przed progresją i po progresji ([redacted])
- koszty leków stosowanych w kolejnej linii terapii ([redacted]),
- koszty leczenia AE ([redacted])

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia, bez rozróżnienia między zastosowane terapie:

- „przed progresją” – użyteczność naliczana w okresie od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji lub zgonu,
- „po progresji” – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji do zgonu pacjenta.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu określono w oparciu o dane pacjenckie (patient-level data) z badania EMPOWER-CSCC-1. Wartości użyteczności zebrane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zostały przekonwertowane na zgodne z kwestionariuszem EQ 5D 3L.

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. Spadki użyteczności określono w oparciu o opublikowane wyniki odnalezionych badań.

Zgodnie z wytycznymi opracowywania analiz HTA w celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności w rozważanej populacji pacjentów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne. W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano badanie Shingler 2013 oraz raport NICE TA489, które zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie cemiplimabu w miejsce terapii BAT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania cemiplimab vs BAT wyniósł z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS [redacted] oraz w wariantcie bez RSS [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Perspektywa	Parametr	CEM	BAT
NFZ, z RSS	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
	Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
	Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
	ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Perspektywa	Parametr	CEM	BAT
	ICER [zł/QALY]	[redacted]	
	CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
NFZ, bez RSS	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
	Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
	Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
	ICUR [zł/QALY]	[redacted]	
	ICER [zł/QALY]	[redacted]	
	CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Wspólna, z RSS	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
	Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
	Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
	ICUR [zł/QALY]	[redacted]	
	ICER [zł/QALY]	[redacted]	
	CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Wspólna, bez RSS	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
	Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
	Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
	ICUR [zł/QALY]	[redacted]	
	ICER [zł/QALY]	[redacted]	
	CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted] oraz z perspektywy wspólnej [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca wykonał także analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Libtayo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi z perspektywy NFZ [redacted] oraz z perspektywy wspólnej [redacted].

W związku z brakiem badań randomizowanych bezpośrednio porównujących CEM vs BAT w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

² 147 024 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz QALY. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (147 024 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

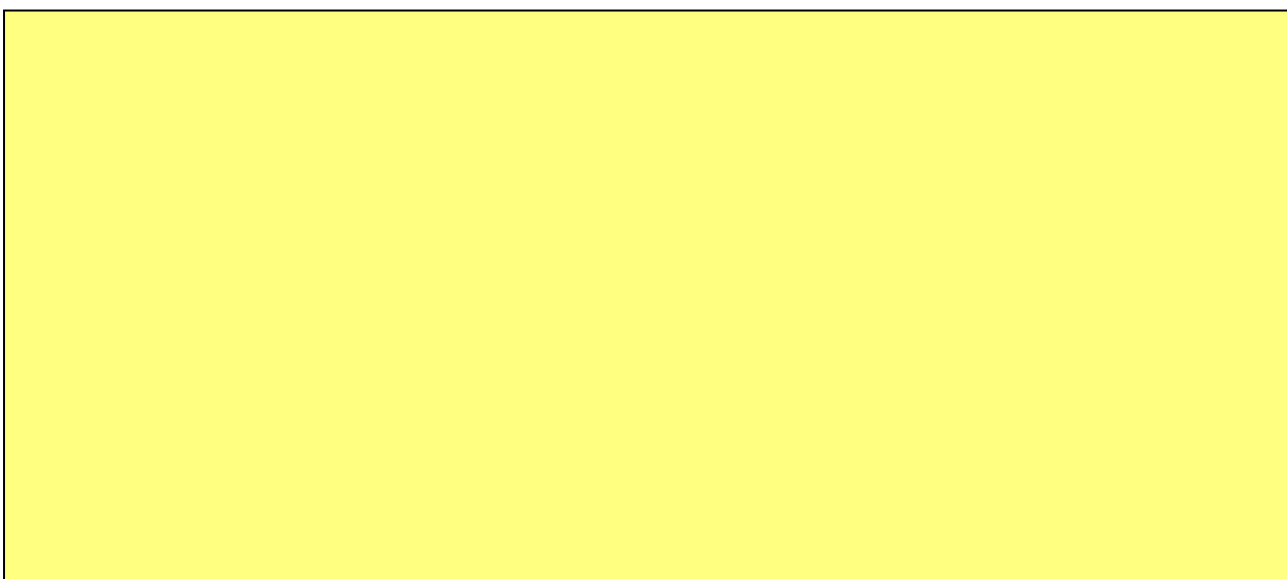
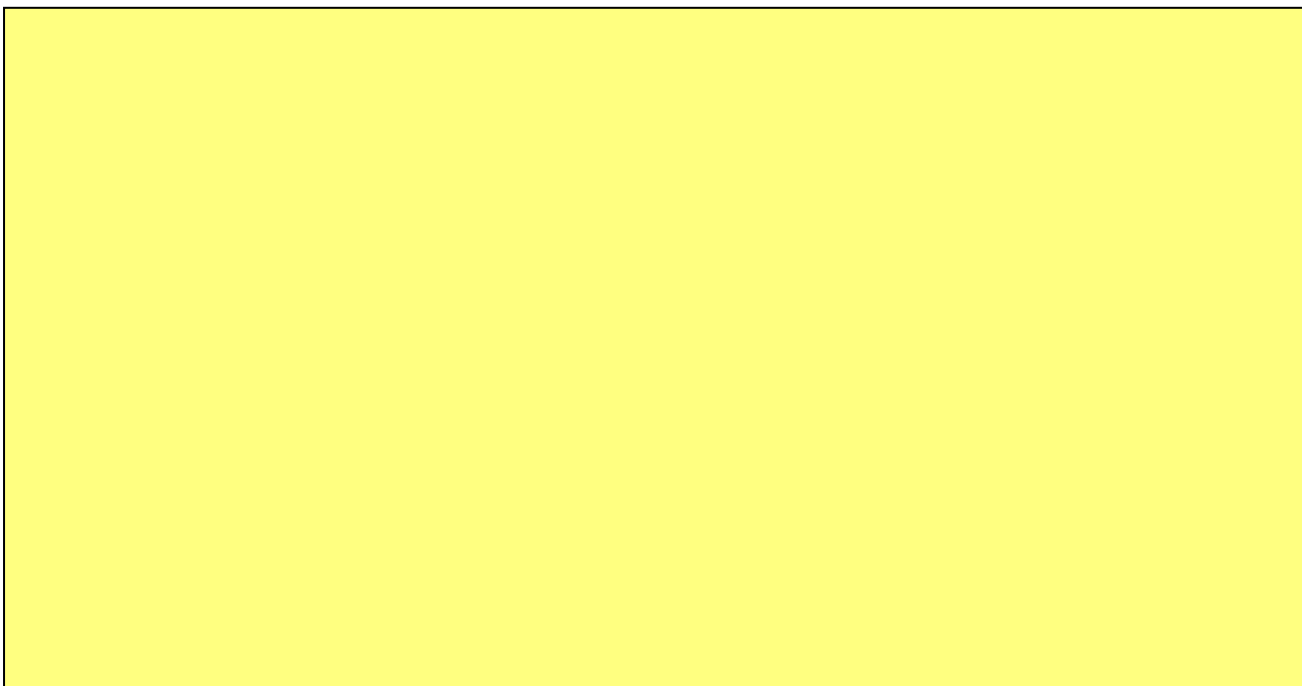
Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

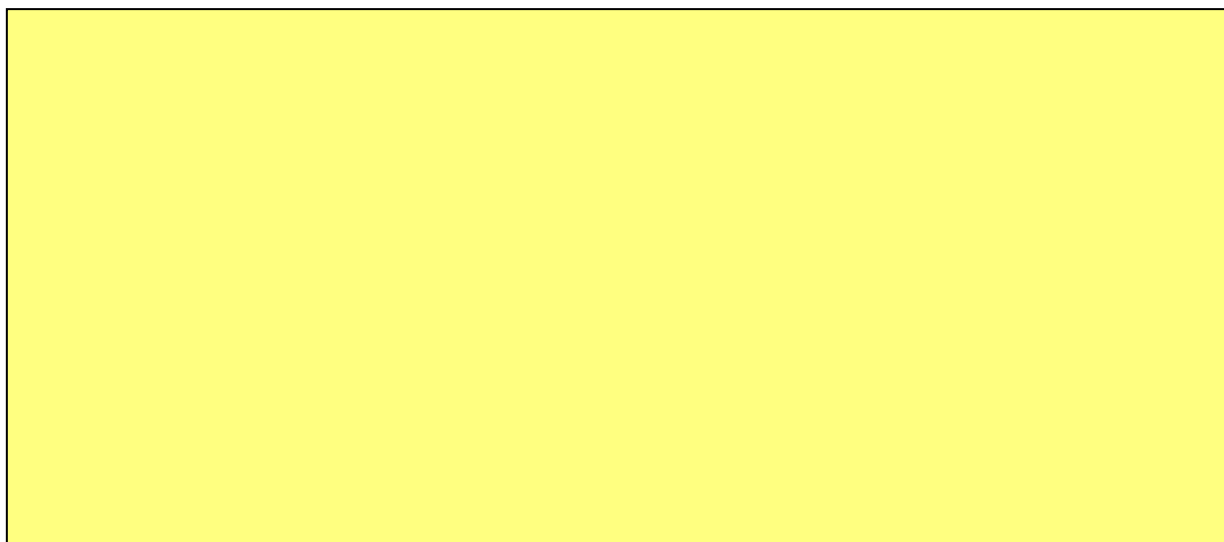
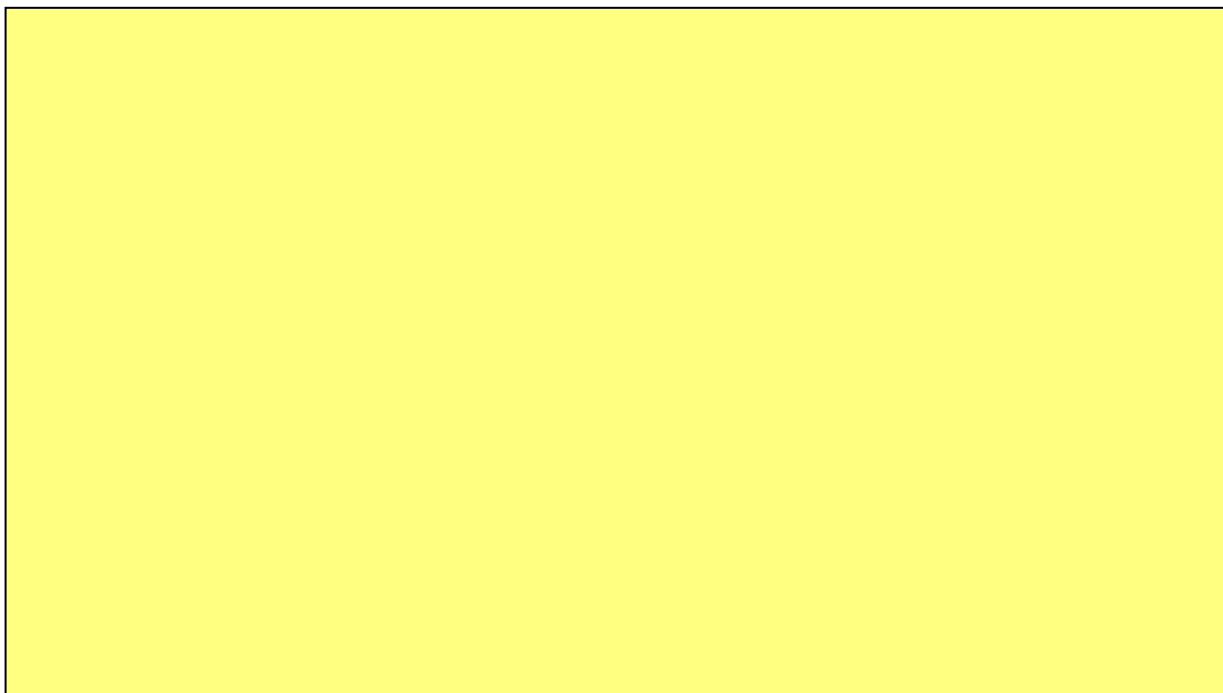
- dla odsetków (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych, rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia, a także obniżenie użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład log-normalny, który ma jednak zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

Perspektywa NFZ

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono na poniższych wykresach.



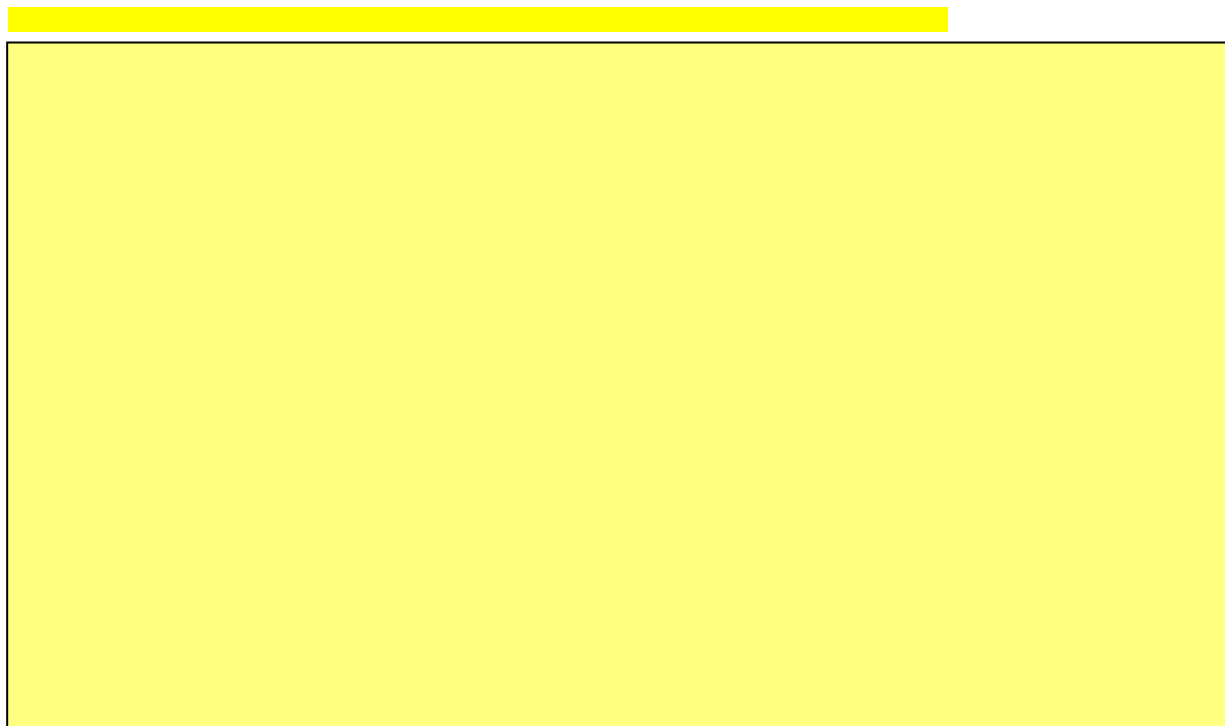


[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Perspektywa wspólna

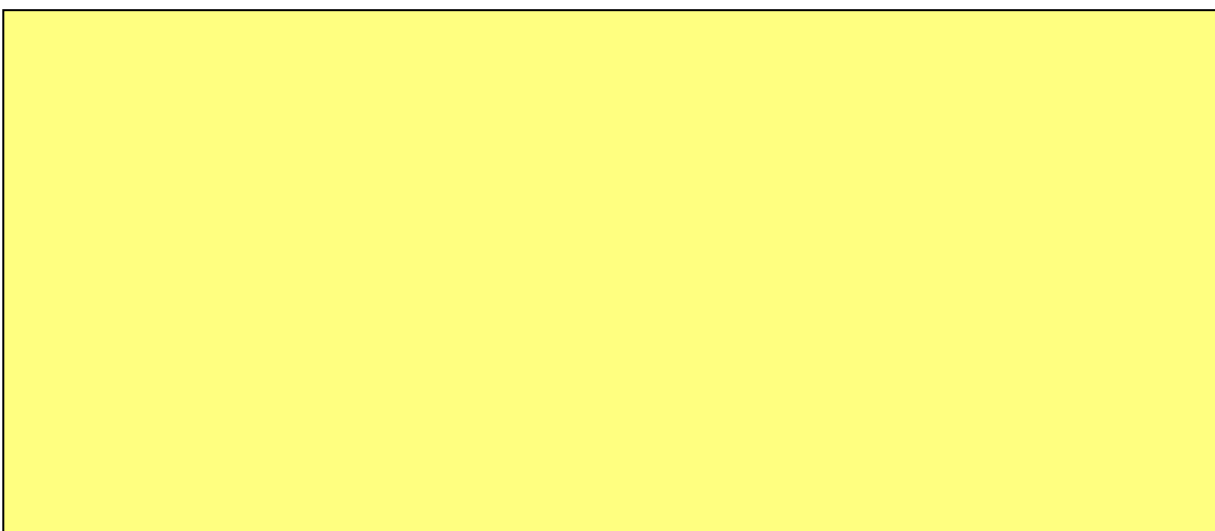
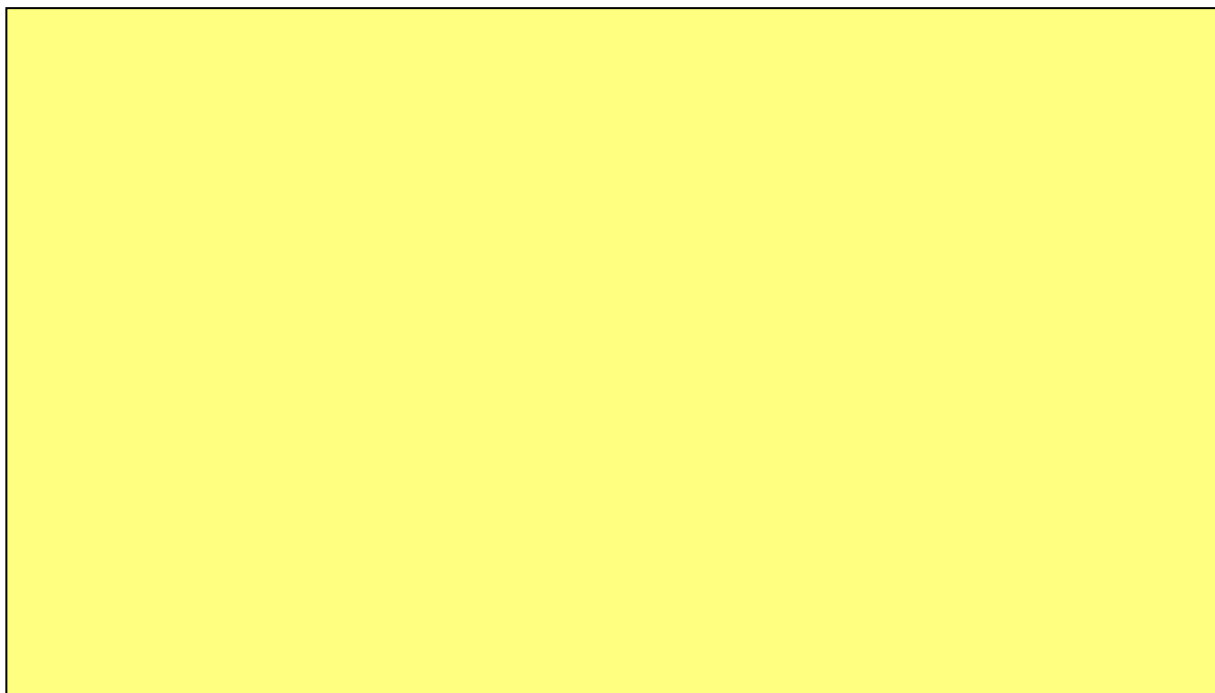
Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono na poniższych wykresach.



[redacted]

[redacted]

[redacted]



[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 35. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. AE
H	Horyzont czasowy (30 lat)		Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. AE. Jako alternatywny wariant przyjęto medianę czasu przeżycia w ramieniu CEM
PHASE_I&II	Źródło danych klinicznych (EMPOWER-CSCC-1)	Skumulowane dane z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1	Uwzględnienie wszystkich dostępnych dowodów dla CEM
PFS_1	Przeżycie wolne od progresji dla CEM (log-normalna)	Weibulla	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej PFS na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania
PFS_2	Przeżycie wolne od progresji dla BAT (Weibulla)	Log-logistyczna	
OS_1	Przeżycie całkowite dla CEM (log-normalna)	Weibulla	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej OS na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania
OS_2	Przeżycie całkowite dla BAT (log-normalna)	Model wielomianowy o wykładnikach $p_1 = 0, p_2 = -0,5$	
PFS_OS_STC	Typ porównania pośredniego dla CEM vs BAT (naiwne)	STC PFS dla CEM: log-normalna OS dla CEM: Weibulla	Uwzględnienie wyników porównania pośredniego z dostosowaniem
Util-1	Mapowanie użyteczności stanów zdrowia z badania EMPOWER-CSCC-1 (algorytm Longworth 2014)	Algorytm McKenzie 2009	Alternatywny algorytm mapowania użyteczności uwzględniony w modelu
Util-2	Użyteczności stanów zdrowia z badania EMPOWER-CSCC-1	Analiza dla wismodegibu oceniana przez AOTMiT (laBCC)	Ze względu na zidentyfikowanie alternatywnych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia w analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty z zastosowaniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych
Util-3	Użyteczności stanów zdrowia z badania EMPOWER-CSCC-1	Analiza dla wismodegibu oceniana przez AOTMiT (mBCC)	
TD_HR_1	Współczynnik HR dla PFS vs TD ()		Krańce przedziału ufności
TD_HR_2	Współczynnik HR dla PFS vs TD ()		
Trt_dur_CEM	Czas trwania terapii CEM (do progresji) Prawdopodobieństwo progresji i zgonu dla CEM – zgodne z krzywymi PFS i OS dla CEM	Maksymalny czas trwania terapii CEM: 22 mies. Prawdopodobieństwo progresji i zgonu dla CEM: • do 36 miesiąca: zgodne z wariantem podstawowym, • po 36 miesiącach: równe wartości dla komparatora	Maksymalny czas trwania terapii CEM zgodny z badaniem EMPOWER-CSCC-1. Podejście zgodne z analizą NICE
Trt_dur_CHEM	Maksymalna liczba cykli schematu CIS ± 5-FU w ramach BAT (3 cykle)	6 cykli	Maksymalny czas trwania terapii schematem CIS ± 5-FU w modelu

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	30-letni (utożsamiany z horyzontem dożywotnim)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie/niezgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wykonano jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Agencja nie zgłasza uwag do zastosowanej przez wnioskodawcę techniki analitycznej, wyboru komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych. Konstrukcję modelu można uznać za prawidłową.

Niezależnie od powyższej oceny założeń i struktury modelu, należy wziąć pod uwagę nw. ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności istotne ograniczenie stanowi fakt, że schemat CIS ± 5-FU nie został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego cSCC, a przesłanki o potencjalnych korzyściach z jego zastosowania pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności.
- Efektywność terapii określono na podstawie wyników badań jednoramiennych. Pomimo dostępności wyników porównania pośredniego z dostosowaniem (metodą STC) w analizie uwzględniono wyniki porównania naiwnego (bez dostosowania), gdyż takie podejście było najbardziej konserwatywne, a przeprowadzona na jego podstawie ekstrapolacja prowadzi do najbardziej wiarygodnych klinicznie oszacowań. Zastosowane podejście jest zgodne z założeniami analiz dla CEM ocenianych przez NICE, CADTH oraz SMC.
- Krzywe OS i PFS ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniach klinicznych, co obarczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ocenie Agencji przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu były poprawne.

Wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Niezależnie od powyższej oceny danych wejściowych, należy wziąć pod uwagę nw. ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- Dawkowanie CEM określono zgodnie z ChPL, tj. 350 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym, podczas gdy większość pacjentów w badaniach klinicznych, na podstawie których określono efektywność terapii CEM, stosowała inny schemat dawkowania (3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie). Niemniej jednak, zgodnie z wnioskami EMA, schemat dawkowania 350 mg co 3 tygodnie jest porównywalnie skuteczny i bezpieczny jak schemat 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, a ekspozycja na lek w obydwu schematach jest zbliżona.
- Czas trwania terapii CEM określono na podstawie wyznaczonego HR dla relacji krzywych PFS i czasu trwania terapii w badaniu EMPOWER-CSCC-1. Ze względu na możliwość kontynuacji terapii CEM po progresji w badaniu, w celu odzwierciedlenia kryteriów proponowanego programu lekowego przeprowadzono dostosowanie krzywej TD ograniczając maksymalny czas trwania terapii CEM do momentu wystąpienia progresji. W efekcie osiągnięto bardziej precyzyjne oszacowanie czasu trwania terapii CEM w warunkach jego refundacji w ramach proponowanego programu. Zastosowane skrócenie czasu trwania terapii CEM u części pacjentów potencjalnie mogłoby wpłynąć na skrócenie OS. Przeprowadzona analiza wykazała jednak, że ewentualna obniżka miałaby charakter znikomy, a jej wpływ na wyniki mieści się w zakresie testowanych wariantów analizy wrażliwości dla krzywej OS dla CEM.
- Ze względu na brak przyjętego standardu terapeutycznego koszty komparatora określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii. Koszt komparatora stanowi jednak znikomy udział inkrementalnych kosztów, zatem ewentualna niepewność związana z odpowiedziami ekspertów ma znikomy wpływ na wnioskowanie w niniejszej analizie.
- Efektywność terapii komparatorem określono w oparciu o wyniki badania Jarkowski 2016 dla pacjentów leczonych schematami chemioterapii opartej na platynach. Komparatorem w niniejszej analizie jest BAT, które uwzględnia również możliwość odstąpienia od aktywnej terapii (zgodnie z opinią ekspertów takie postępowanie dotyczy [redacted] pacjentów). W efekcie przyjęte krzywe PFS i OS dla komparatora są najprawdopodobniej zawyżone. Zgodnie z opiniami ekspertów przyjęte podejście w zakresie efektywności BAT jest konserwatywne.
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L. Takie podejście wiąże się z niepewnością, niemniej jednak nie odnaleziono bardziej wiarygodnych danych niż uwzględnione wyniki badania EMPOWER-CSCC-1. Przyjęte podejście jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT dopuszczającymi ocenę jakości życia na podstawie mapowania kwestionariuszy.
- Koszty leczenia AE szacowane są na podstawie statystyk JGP. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla komparatora określono w oparciu o dane z badania Vermorken 2013 dotyczącego pacjentów spoza populacji docelowej. Takie podejście jest konieczne ze względu na brak danych dot. występowania AE w badaniach dla komparatora włączonych do analizy klinicznej. Populacja docelowa badania Vermorken 2013 (płaskonabłonkowy rak głowy i szyi) jest jednak zbliżona do

wnioskowanej, a interwencja stosowana w badaniu jest zgodna z uwzględnioną w niniejszej analizie chemioterapią (CIS ± 5-FU) – w konsekwencji najprawdopodobniej częstość AE w przypadku stosowania CIS ± 5-FU w cSCC będzie zbliżona do przyjętej w analizie.

Nie nastąpiły istotne zmiany w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polegała na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych: NICE 2019, CADTH 2020 oraz SMC 2020. Analizy te zostały przeprowadzone na tym samym modelu, co wykorzystany w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w analizie CADTH 2020 (Tabela 41).

Tabela 41. Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i analizy CADTH 2020

Analiza	Inkrementalne QALY CEM vs BAT
Niniejsza analiza	
CADTH 2020 – wyniki uzyskane przez Wnioskodawcę analizy przedłożonej do CADTH	3,33
CADTH 2020 – wyniki uzyskane przez analityków CADTH w procesie oceny wniosku	1,06

Kluczowe zidentyfikowane różnice w założeniach między niniejszą analizą a analizą CADTH 2020 obejmowały:

- stopy dyskontowe (w analizie CADTH 2020: 1,5%),
- metoda porównania pośredniego (w analizie CADTH 2020: STC),
- maksymalny czas trwania terapii CEM (w analizie CADTH 2020: 22 miesiące przy założeniu utrzymywania się efektu CEM do 36. miesiąca).

W przypadku przyjęcia w niniejszej analizie powyższych założeń z analizy CADTH 2020 uzyskana inkrementalna wartość QALY wynosi [] Wartość ta jest [] niż uzyskana w analizie CADTH 2020, co jest spowodowane prawdopodobnie innymi niezidentyfikowanymi różnicami w zakresie przyjętych danych, np. w zakresie śmiertelności naturalnej lub doborze krzywych przeżycia.

Analitycy CADTH przeprowadzili własne obliczenia, w ramach których najistotniejsze zmiany obejmowały:

- zmianę metodyki porównania pośredniego z STC na porównanie naiwne,
- skrócenie czasu, do kiedy utrzymany zostaje efekt terapii CEM po jej przerwaniu z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu jej trwania w 22. miesiącu, z 36. do 18. miesiąca przy jednoczesnym pozostawieniu ograniczenia maksymalnej długości terapii CEM do 22 miesięcy.

Przyjęte przez CADTH zmiany skutkowały istotnym obniżeniem wartości inkrementalnej QALY, jednak należy mieć na uwadze, że przyjęcie założenia o krótszym utrzymywaniu się efektu CEM (do 18. miesiąca) niż maksymalny czas trwania terapii CEM (22 miesiące) jest nieuzasadnione.

W analizach NICE 2019 i SMC 2020 raportowano jedynie wartości ICUR, co nie pozwala na porównanie jej wyników z wynikami niniejszej analizy ze względu na brak dostępu do szczegółowych danych kosztowych zaimplementowanych w tych analizach.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto nie nastąpiły istotne zmiany w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Porównanie najważniejszych założeń, wyników i wniosków analizy wnioskodawcy z założeniami, wynikami i wnioskami odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych analiz ekonomicznych zostało przeprowadzone w ramach walidacji konwergencji. Szczegóły w rozdziale 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.

W Agencji nie oceniano jak dotychczas innych wniosków refundacyjnych dotyczących tego samego wskazania.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją tekstową w plikach elektronicznych analizy wpływu na budżet i modelem w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cemiplimabu (produkt leczniczy Libtayo) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC, ang. *Cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2021-2023.

Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (dla uproszczenia zapisu populacja ta została określona jako pacjenci z zaawansowanym cSCC). Ponadto, pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (patrz rozdz. 3.1.2.2. AWA).

Ze względu na czas zdiagnozowania wymienionej powyżej postaci choroby populację docelową analizy podzielono na dwie podgrupy:

- pacjenci noworozpoznani w danym roku z zaawansowanym cSCC,
- pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Libtayo nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Libtayo jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku pacjentów:

- noworozpoznanych w danym roku z zaawansowanym cSCC:
 - [] otrzyma leczenie paliatywne z dodatkową chemioterapią za pomocą CIS ± 5-FU (trwającą maksymalnie 3 miesiące, o ile w trakcie jej stosowania nie wystąpi dalsza progresja choroby),
 - [] otrzyma wyłącznie leczenie paliatywne,
- żyjących z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowanych przed rokiem 2021: otrzymają oni wyłącznie leczenie paliatywne bez chemioterapii (założono, że ewentualna chemioterapia zakończyła się przed rokiem 2021).

W scenariuszu nowym przyjęto, że leczenie cemiplimabem w ramach nowego programu lekowego rozpocznie docelowo:

- [] pacjentów, u których zostanie rozpoznany przerzutowy lub miejscowo zaawansowany cSCC niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, odpowiednio w latach 2021-2023;

- [redacted] pacjentów, żyjących z zaawansowanym cSCC, którzy zostali zdiagnozowani przed rokiem 2021 (założonym terminem rozpoczęcia finansowania CEM w ramach programu lekowego).

Założone w analizie wnioskodawcy rozpowszechnienie terapii cemiplimabem w populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych posiadających doświadczenie w opiece nad pacjentami z rakiem kolczystokomórkowym skóry (pacjenci z noworozpoznanym zaawansowanym cSCC) lub przyjęto możliwe maksymalne (pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC zdiagnozowani przed rokiem 2021).

W przypadku wystąpienia progresji choroby podczas terapii CEM stosowane będzie BAT, jak w scenariuszu istniejącym (wyłącznie leczenie paliatywne lub z dodatkową 3-miesięczną chemioterapią (CIS ± 5-FU)).

Czas do wystąpienia progresji oraz przeżycie ogółem (dla BAT oraz dla CEM) oraz czas trwania leczenia CEM przyjęto zgodnie z krzywymi czasu do wystąpienia zdarzeń zaczerpniętymi z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leków (CEM, CIS, 5-FU), podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, terapii paliatywnej, leczenia po progresji, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej.

Ponadto, wnioskodawca założył, że oceniana technologia lekowa będzie finansowana w nowej, odrębnej grupie limitowej.

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów: populacyjnych (liczebność podgrupy pacjentów: zaawansowany cSCC w roku bieżącym; liczebność podgrupy pacjentów: zaawansowany cSCC z lat poprzednich), rozpowszechnienie CEM, czas trwania terapii CEM (krzywa TD), czas trwania chemioterapii systemowej, koszt związany z monitorowaniem pacjenta. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy w rozdziale 4.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w AWB wnioskodawcy.

Nazwa parametru		Wartość		Źródło
Horyzont czasowy analizy		3 lata		Założenie wnioskodawcy
Cena zbytu netto leku Libtayo (PLN)		[redacted]		Dane wnioskodawcy
Udziały w rynku (CEM)		<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, odpowiednio w latach 2021-2023; • [redacted] pacjentów, żyjących z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowanych przed rokiem 2021. 		Badanie ankietowe ekspertów (2019), AE wnioskodawcy
Dawkowanie		350 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym		ChPL Libtayo
Kategoria kosztów		CEM	BAT	Dane wnioskodawcy, AE wnioskodawcy, Komun kat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od I 2018 r. do XII 2019 r.
Koszt leków [redacted]	NFZ, NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	
Koszt podania leku [redacted]	NFZ, NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	
Kwalifikacja do programu lekowego [redacted]	NFZ, NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	
Koszt paliatywnej operacji [redacted]	NFZ, NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [redacted]	NFZ, NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	
Koszt monitorowania terapii w stanie przed progresją [redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]	
	NFZ, NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	AE wnioskodawcy, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 50/2020 DGL, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 180/2019/DGL, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ,
	NFZ	[redacted]	[redacted]	

Koszt monitorowania terapii w stanie progresji	NFZ, NFZ+pacjent			Informator NFZ o umowach, Wytyczne PTOK dla raka skóry
Koszt terapii systemowej stosowanej po progresji	NFZ, NFZ+pacjent			
Koszt opieki terminalnej	NFZ, NFZ+pacjent			Informator NFZ o umowach, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ, założenia z AE wnioskodawcy

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku, w tym:			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (MLN PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS/bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS/bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Scenariusz nowy						
Koszty inkrementalne						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS/bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS/bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się [REDACTED]

[REDACTED] w wariantcie z RSS o ok.: [REDACTED]

[REDACTED] w wariantcie bez RSS o ok.: [REDACTED]

W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) refundacja wnioskowanej technologii [REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?/NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację nie pokrywa zapotrzebowania na lek w 1. roku analizy – oszacowanie na podstawie modelu AWB. W 2. roku analizy wielkość dostaw zadeklarowana przez wnioskodawcę pokrywa zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu AWB.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Przyjęto, że lek Libtayo będzie refundowany [redacted] co jest zasadne biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS. [redacted]

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie AWB przedstawia wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.4.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń. Z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń wpływających na te aspekty wnioskodawca nie przeprowadził oddzielnej analizy w tym zakresie.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Liczebność populacji docelowej określono na podstawie polskich i zagranicznych źródeł danych dotyczących m.in. epidemiologii i progresji choroby, konieczne było również przyjęcie arbitralnych założeń oraz opinii ekspertów. To wszystko przekłada się na niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, lecz została ona zwalidowana z klinicystami.”
- „Przewidywane rozpowszechnienie CEM w populacji docelowej analizy w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z opinią ekspertów doświadczonych w postępowaniu z pacjentami z zaawansowanym cSCC (pacjenci z noworozpoznanym zaawansowanym cSCC) lub na podstawie założenia Nie zidentyfikowano innych źródeł danych pozwalających na określenie realnego rozpowszechnienia CEM w populacji docelowej w sytuacji rozpoczęcia jego refundacji.”
- „W analizie przyjęto, że docelowe rozpowszechnienie CEM dla chorych z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym w latach 2021-2023 zostanie osiągnięte od początku jego refundacji, zaś wszyscy chorzy z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021 będą włączani do leczenia równomiernie w ciągu pierwszego roku refundacji CEM.”
- „W obliczeniach BIA wykorzystano dane kliniczne i założenia zaimplementowane do modelu obliczeniowego analizy ekonomicznej w zakresie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, czasu trwania

leczenia CEM. Wszelkie ograniczenia związane z tymi danymi dla analizy ekonomicznej są zatem ograniczeniami BIA.”

- „W ramach analizy kosztów wykorzystano dane kosztowe opracowane w ramach przygotowanej analizy ekonomicznej. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej związane z oszacowaniem tych kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniając parametry, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości i parametry przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 46. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa – noworozpoznany zaawansowany cSCC w roku bieżącym	Wariant A0			
	Wariant A1			
	Wariant A2			
Populacja docelowa – żyjący z zaawansowanym cSCC z lat poprzednich	Wariant B0			
	Wariant B1			
Rozpowszechnienie CEM w populacji docelowej w pierwszej podgrupie pacjentów ^a	Wariant C0			
	Wariant C1			
Czas trwania terapii CEM	Wariant D0			
	Wariant D1			
	Wariant D2			
Czas trwania chemioterapii systemowej	Wariant E0	Maksymalnie 3 miesiące		
	Wariant E1	Maksymalnie 6 miesięcy		
Koszt monitorowania	Wariant F0	Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania. AWB wnioskodawcy, str. 45		
	Wariant F1	Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania. AWB wnioskodawcy, str. 45		

^a w drugiej podgrupie rozpowszechnienie wynosi 100% także w wariantcie podstawowym

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla tych wariantów (wyniki dla pozostałych wariantów znajdują się w AWB wnioskodawcy rozdz. 4).

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [mln PLN]

Scenariusz nowy vs. istniejący	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne – ANALIZA PODSTAWOWA						
Wydatki na CEM						
Wydatki całkowite						
Koszty inkrementalne – wariant minimalny						
Wydatki na CEM						
Wydatki całkowite						
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny						
Wydatki na CEM						
Wydatki całkowite						

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED]

W wariantcie maksymalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cemiplimabu (produkt leczniczy Libtayo) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2021.

Wyniki AWB wskazują na [REDACTED]

[REDACTED] (szczegóły opisano w rozdziale 6.2 AWA).

Głównymi parametrami mającymi wpływ na wyniki analizy wrażliwości są: [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Libtayo (cemiplimab).

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Libtayo.

Proponowane rozwiązania dotyczą:

o

•

W pierwszym przypadku prognozowane oszczędności miałyby wynikać

W drugim przypadku prognozowane oszczędności miałyby wynikać

Szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę

Natomiast szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę

Wyniki analizy podstawowej AWB z perspektywy NFZ wskazują

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy racjonalizacyjnej, z uwzględnieniem RSS [mln zł]

	I rok	II rok	III rok	Łącznie
Wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Libtayo we wnioskowanym wskazaniu				
Prognozowane łączne oszczędności dla NFZ				
Różnica				

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu (wskazane w analizie racjonalizacyjnej oszczędności są wyższe niż szacowane w analizie podstawowej analizy wpływu na budżet dodatkowe wydatki płatnika publicznego).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.10.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: „Libtayo”, „cemiplimab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne docelowej grupy chorych, przede wszystkim z uwagi na fakt iż populację tą stanowią osoby w podeszłym wieku, u których toksyczna chemioterapia nie może być zastosowana. Ponadto, cemiplimab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu „Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii”

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa Uzasadnienie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warunek finansowania: zapewnienie efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie. • Stanowisko uzasadniono korzyściami klinicznymi płynącymi z zastosowania terapii z wykorzystaniem cemiplimabu wśród ww. populacji (wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie - ORR oraz wydłużony czas trwania odpowiedzi). Dodatkowo wskazano, że cemiplimab stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne docelowej grupy chorych, przede wszystkim z uwagi na fakt iż populację tą stanowią osoby w podeszłym wieku, u których toksyczna chemioterapia nie może być zastosowana. Ponadto, cemiplimab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia. Terapia z wykorzystaniem cemiplimabu powinna trwać do 24 mies. (96 tyg.) lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.
HAS 2020	<p>Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMR (rzeczywista korzyść kliniczna): niewystarczająca (faible) • ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność) na poziomie V – brak innowacyjności, finansowanie możliwe przy cenie niższej niż komparatory • Komisja rekomenduje stosowanie CEM w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii
SMC 2020	<p>Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie</p> <p>Pozytywną rekomendację wydano pomimo niepewności w zakresie efektywności kosztowej – zgodnie ze zdaniem komisji, w przypadku cemiplimabu dopuszczalna jest większa niepewność oszacowań, z uwagi na fakt, iż jest to lek zaliczany do leków typu <i>orphan equivalent medicine</i>^a oraz leków <i>end of life medicine</i>^b a ponadto w praktyce klinicznej brak jest innych metod o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu.</p>
NICE 2019	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa Uzasadnienie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warunek: spełnienie kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia (<i>Managed Access Agreement</i>). • Decyzja odnośnie do finansowania została uzasadniona istnieniem niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej u pacjentów z cSCC oraz obiecującymi wstępnymi wynkami pochodzącymi z badań klinicznych dla cemiplimabu. Za adekwatny komparator dla cemiplimabu w analizach HTA poprzedzających wydanie rekomendacji uznano najlepszą terapię podtrzymującą oraz chemioterapię opartą o związek platyny. Wnioskowanie o skuteczności terapii opartej na związkach platyny oparto na wynikach pracy Jarkowski 2016, przy czym eksperci kliniczni z zakresu onkologii wskazali, że dane tam zaprezentowane mogą być zawyżone w stosunku do rzeczywistych efektów obserwowanych w praktyce klinicznej. Z uwagi na aktualny brak dojrzałych danych dla skuteczności leczenia cemiplimabem oraz niepewność dotyczącą wpływu stosowania cemiplimabu na wydłużanie przeżycia pacjentów z cSCC oraz jego efektywność kosztową, podjęto decyzję o finansowaniu w ramach Funduszu Leków Przeciwnowotworowych (<i>Cancer Drugs Funds</i>).

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>^a Lek, któremu EMA nadała status leku sierociego (<2,5 tys. osób na 5 mln w populacji) lub lek przeznaczony do stosowania w populacji o porównywalnej liczebności bez względu czy posiada on status leku sierociego.</p> <p>^b Lek stosowany w terapii stanu klinicznego, który prowadzi do zgonu w ciągu 3 lat, przy aktualnie dostępnych metodach leczenia.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.08.2020 r., znak PLR.4500.396.2020.13.PB (data wpływu do AOTMiT 26.08.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)

Zgodnie z wnioskiem lek miałby znajdować się w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak kolczystokomórkowy skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka płaskiego skóry (squamous cells). Przyczyną jego rozwoju jest anormalna proliferacja keratynocytów skóry i jej przydatków. Uznawany jest za drugi pod względem częstości występowania inny niż czerniak nowotwór złośliwy skóry (NMSC, nonmelanoma skin cancer; ICD-10: C44), zaraz po raku podstawnokomórkowym skóry (BCC; basal cell carcinoma).

W przebiegu klinicznym cSCC charakteryzuje się naciekającym wzrostem i przerzutuje najczęściej do węzłów chłonnych. Pomimo stosunkowo dobrego rokowania u większości pacjentów, jednym z najistotniejszych aspektów choroby jest defekt kosmetyczny, z uwagi na fakt, iż nowotwór najczęściej obejmuje okolice głowy i szyi, co przekłada się na pogorszenie jakości życia oraz skazuje pacjenta na stygmatyzację i w konsekwencji na cierpienie psychiczne.

Rak kolczystokomórkowy jest nowotworem o stosunkowo niskiej złośliwości, ogólne rokowanie pacjentów jest bardzo dobre, a wyjątek stanowi wąska grupa pacjentów o agresywnym przebiegu nowotworu. Przeżycie pacjentów z cSCC uzależnione jest od stopnia zaawansowania oraz ryzyka nawrotu nowotworu.

Dane zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że w Polsce w latach 2013–2018 żyło 17 877 chorych na NMSC, a standaryzowany wiekiem współczynnik chorobowości dla obu płci wynosił 18,8 na 100 tys., w tym 15,9 na 100 tys. u kobiet oraz 23,4 na 100 tys. u mężczyzn. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych nt. chorobowości cSCC.

Polskie dane nt. zapadalności na cSCC pochodzą z obszaru centralnej Polski oraz województwa śląskiego i zostały zebrane retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Ciążyńska 2016) oraz w ramach Śląskiego Rejestru Nowotworów (Juszko-Piekut 2014). Na podstawie danych z województwa śląskiego z lat 1999–2005, standaryzowany współczynnik zapadalności na cSCC wynosił 2,2 na 100 tys. u mężczyzn oraz 1,0 na 100 tys. u kobiet. Łącznie w analizowanym okresie odnotowano 477 przypadków zachorowań na cSCC u mężczyzn i 348 u kobiet. Z kolei w latach 1999-2015 w Łodzi leczono 178 pacjentów ze 181 przypadkami cSCC (u 2 pacjentów cSCC występował kilkakrotnie – u 1 kobiety stwierdzono występowanie 3 przypadków cSCC i u 1 mężczyzny – 2 przypadków cSCC). Średni wiek w momencie diagnozy wynosił 74 lata u kobiet i 70 lat u mężczyzn, około 79% przypadków stwierdzono u pacjentów po 65. roku życia. U pacjentów starszych (>75 r.ż.) nowotwór najczęściej był zlokalizowany w obrębie twarzy (69% przypadków), z kolei u młodszych (<45 r.ż.) w obrębie tułowia (63% przypadków).

Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze amerykańskie i europejskie wytyczne (NCCN 2020, EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, iż u pacjentów z zaawansowanymi postaciami cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii, preferowane jest leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1/PD-L1. Cemiplimab uznaje się za opcję preferowaną. Wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że w drugiej kolejności (w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji immunoterapii) można zastosować cetuksymab w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią. Pacjentom zaleca się także udział w badaniach klinicznych. W przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do leczenia powyższymi opcjami lub nie mają możliwości udziału w badaniach klinicznych, można u nich rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o związek platyny (cisplatyna ± 5FU, karboplatyna). Co istotne

wytuczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że zarówno cetuksymab, jak i inne wymieniane opcje z zakresu chemioterapii systemowych nie zostały zarejestrowane do leczenia zaawansowanego cSCC.

Pozostałe (opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Libtayo, opisane szerzej w APD wnioskodawcy) wytuczne praktyki klinicznej nie wskazują żadnej preferowanej opcji terapeutycznej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC, poza udziałem w badaniach klinicznych, a jako główną przyczynę tego stanu podają brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które potwierdzałyby skuteczność którejkolwiek z dostępnych opcji terapeutycznych. Do najczęściej wymienianych przez wytuczne opcji terapeutycznych należą:

- pochodne platyny (np. cisplatyna, karboplatyna), stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi substancjami (np. 5-fluorouracylem, interferonem i kwasem cis-retinowym, windezyną lub bleomycyną) oraz
- inhibitory EGFR, np. cetuksymab, gefitynib, panitumumab.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał jako interwencję, która może zostać zastąpiona chemioterapią paliatywną.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 88), we wnioskowanym wskazaniu (określonym kodem ICD-10 C44 wraz z podkodami) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: bleomycin sulphate, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum i methotrexatum (C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Na aktualnym Obwieszczeniu figuruje również program lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”, ale pomimo zgodności kodu ICD-10, dotyczy on leczenia innej postaci raka skóry.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania bez randomizacji oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu: EMPOWER-CSCC-1 (główne badanie kliniczne) i R2810-ONC-1423 oraz 4 badania bez randomizacji oceniające komparator: DecOG, Sun 2019, Jarkowski 2016 i Ogata 2020.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie polegające na jakościowym zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji oraz komparatorów. W ramach niniejszej analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił również wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przeprowadzonego metodą MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*), przy czym z uwagi na ograniczenia wyżej opisanego porównania ma ono wyłącznie charakter uzupełniający i nie zamieszczano go w niniejszej AWA (wyniki w Aneksie E.3 w AE wnioskodawcy).

Wyniki analizy klinicznej dla cemiplimabu

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w populacji docelowej pochodzą z dwóch badań nierandomizowanych: fazy I – R2810-ONC-1423 oraz fazy II – EMPOWER-CSCC-1. Z uwagi na fakt, że badanie EMPOWER-CSCC-1 stanowi główne źródło danych, będące jednocześnie podstawą rejestracji ocenianej interwencji w niniejszym rozdziale omówiono wyniki w nim uzyskane, natomiast wyniki badania fazy I przedstawiono jedynie uzupełniająco.

Odpowiedź na leczenie (ORR)

Najnowsza analiza cząstkowa dla całej populacji badania wskazuje, że odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną na leczenie cemiplimabem w ocenie niezależnej komisji wynosił 44% (I-rzędowy punkt końcowy badania EMPOWER-CSCC-1), w tym u 11% odpowiedź miała charakter całkowity, a u 33% – częściowy. W ocenie niezależnej komisji kontrolę choroby (DCR) zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) lub choroby stabilnej (SD) w pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie (tj. po ok 56 dniach leczenia) odnotowano u 72% leczonych, a u 61% kontrola choroby miała charakter długoterminowy (DCR przez ≥ 105 dni). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wynosiła 2 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Zebrane dane wskazują, że odpowiedź na leczenie cemiplimabem miała charakter długoterminowy. DOR ≥ 6 mies. odnotowano u 75% chorych. Wyniki analizy danych przeprowadzone przez badaczy są spójne z wynikami uzyskanymi w ocenie niezależnej komisji.

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W. Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W najbardziej aktualnej analizie cząstkowej przeprowadzonej przez niezależną komisję dla całej populacji badania EMPOWER-CSCC-1 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 18,4 mies. Szacowane przeżycie wolne od progresji wynosiło 66%, 53% i 44% odpowiednio po 6, 12 i 24 miesiącach.

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W. Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1.

Przeżycie całkowite (OS)

W najbardziej aktualnej analizie cząstkowej przeprowadzonej przez badaczy dla całej populacji badania EMPOWER-CSCC-1 mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Szacowane przeżycie całkowite wynosiło 86% i 78% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W. Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1.

Jakość życia

Ocenę jakości życia w badaniu EMPOWER-CSCC-1 przeprowadzono z wykorzystaniem skali EORTC QLQ-C30. Średnie wartości w domenie zdrowia ogólnego dla populacji łącznej badania wskazują na brak istotnych zmian w zakresie jakości życia w trakcie terapii cemiplimabem. Wyjątek pod tym względem stanowią wyniki w podskali oceniającej ból, dla której wartości średnie wskazują na zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu cemiplimabu.

Wizualna odpowiedź na leczenie

Wybrane przypadki – przed i po zastosowaniu terapii cemiplimabem w ramach badania EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 zamieszczono na fotografiach w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 35 i 36.

Wyniki analizy klinicznej dla BAT

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa BAT w populacji docelowej pochodzą z czterech badań nierandomizowanych (Jarkowski 2016, DeCOG, Sun 2019, Ogata 2020), przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, ale cechującymi się niską jakością metodyczną, w tym małą liczebnością próby, retrospektywnym charakterem obserwacji oraz niepełnym raportowaniem wyników). W dwóch badaniach – Jarkowski 2016 i DeCOG – raportowano wyniki dla związków platyny, natomiast w badaniu Sun 2019 podano wyniki dla pacjentów otrzymujących głównie paliatywną radioterapię i opiekę hospicyjną. Wyniki badania Ogata 2020 zaprezentowano w osobnym akapicie.

Odpowiedź na leczenie

Na podstawie dowodów o ograniczonej wiarygodności wykazano, że stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny w populacji docelowej związane było z uzyskaniem odpowiedzi ogólnej średnio u 50% chorych, przy czym w większości przypadków miała ona charakter częściowy (47%), a odpowiedź całkowitą uzyskało zaledwie 3% pacjentów. U większości pacjentów odpowiedź miała charakter krótkotrwały – mediana czasu jej trwania nie przekraczała 5 mies.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny wynosiła 9,8 mies. Estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie wolne od progresji wynosiło 47% i 20% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny wynosiła 15,1 mies. Estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite wynosiło 59% i 35% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Mediana przeżycia całkowitego w przypadku zastosowania wyłącznie leczenia paliatywnego (brak kwalifikacji do operacji paliatywnej) wynosiła 4,7 mies., a estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite wynosiło w tym przypadku 33% i 15% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Badanie Ogata 2020 (badanie odnalezione w ramach aktualizacji przeprowadzonej przez wnioskodawcę)

Wyniki raportowane w pracy Ogata 2020 są spójne z dotychczas zebranymi danymi odnośnie do skuteczności schematów opartych na platynach. Oznacza to, że wyniki badania Ogata 2020 nie zmieniają wyników i wniosków zaprezentowanych w analizie klinicznej zarówno w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii opartej na związkach platyn, jak również głównych wniosków z analizy porównawczej względem cemiplimabu. Jednocześnie należy nadmienić, że wyniki wspomnianej analizy porównawczej wskazują, że stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi, które znajdują odzwierciedlenie w numerycznie wyższym odsetku pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie, a to z kolei przekłada się na poprawę rokowania w zakresie w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Wyniki porównania pośredniego pomiędzy cemiplimabem a BAT – zestawienie jakościowe

Zestawienie jakościowe parametrów skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy cemiplimabem a BAT na podstawie zidentyfikowanych badań było możliwe jedynie w odniesieniu do wybranych punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (odsetki ORR, CR, PR) oraz czas jej trwania (mediana),
- przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite (mediana i prawdopodobieństwo przeżycia w 12. i 24. mies.),
- wybrane punkty końcowe z obszaru bezpieczeństwa.

Odpowiedź na leczenie

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują na zbliżone wartości odsetków odpowiedzi na leczenie w grupie cemiplimabu i BAT (44% vs 50%), przy czym w grupie stosującej cemiplimab blisko 4-krotnie częściej odpowiedź na leczenie miała charakter całkowity (11% vs 3%). Największe korzyści dotyczyły jednak czasu utrzymania się odpowiedzi na leczenie, gdyż pacjenci w grupie BAT bardzo szybko tracili uzyskaną odpowiedź (mediana DOR < 5 mies.), natomiast u pacjentów leczonych cemiplimabem odpowiedź utrzymywała się znacznie dłużej – nie osiągnięto mediany DOR, a u ponad 75% pacjentów odpowiedź utrzymywała się dłużej niż 6 mies.

Przeżycie wolne od progresji

Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem mediana PFS była blisko 2-krotnie dłuższa niż wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem chemioterapii opartej na związkach platyny. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w grupie cemiplimabu było wyższe niż w grupie stosującej chemioterapię opartą na związkach platyny zarówno po 12 mies. (53% vs 47%), jak również po 24 mies. (44% vs 20%).

Przeżycie całkowite

Estymowane przeżycie całkowite u pacjentów leczonych cemiplimabem było wyższe niż w grupie BAT zarówno po 12 mies. (86% vs 59%), jak również w dłuższym 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (78% vs 35%). Przykładowo, prawdopodobieństwo przeżycia w 24-mies. okresie obserwacji w grupie cemiplimabu było 2-krotnie wyższe niż w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na związkach platyny i aż 5-krotnie wyższe niż w grupie stosujących wyłącznie leczenie paliatywne.

Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano chemioterapię opartą na związkach platyny mediana ta wynosiła 15,1 mies., a u pacjentów stosujących wyłącznie leczenie paliatywne (pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, którzy w większości otrzymywali paliatywną radioterapię lub opiekę hospicyjną) mediana przeżycia wynosiła zaledwie 4,7 mies.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dla cemiplimabu

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych w formie analizy zbiorczej z badań R2810-ONC-1423 EMPOWER-CSCC-1 zaprezentowane w raporcie opublikowanym przez EMA wskazują, że niemal wszyscy pacjenci przyjmujący cemiplimab doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAE, *treatment-emergent adverse event*). TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 38% w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz 45% niezależnie od schematu dawkowania, podobnie TEAE uznane za ciężkie odnotowano u 38% i 35% chorych, odpowiednio. Ciężkie TEAE związane z leczeniem występowały u pojedynczych pacjentów – odpowiednio 7% i 8%. Zaraportowano 1 zgon w wyniku TEAE związanego z leczeniem. Do najczęściej raportowanych szczegółowych TEAE ($\geq 15\%$) należały: zmęczenie, biegunka, mdłości i świąd.

W obu badaniach oceniano również TEAE związane z układem immunologicznym, które odnotowano u 16% i 26%, odpowiednio w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz niezależnie od schematu dawkowania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należała niedoczynność tarczycy (odpowiednio 11% i 10%), przy czym

raportowane zdarzenia miały charakter łagodny do umiarkowanego. Pozostałe zdarzenia związane z układem immunologicznym występowały u pojedynczych pacjentów.

Wyniki dla BAT

Zdarzenia niepożądane dotyczące stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny raportowano w badaniu DeCOG, w którym podano, że zaprzestanie leczenia z powodu AE wystąpiło u 1 pacjenta (8%) oraz w badaniu Ogata 2020. W tym ostatnim AE ogółem wystąpiły u 57 na 74 pacjentów (77%), a AE w st. 3-4 u 21 na 74 pacjentów (28%). Do najczęstszych AE w st. 3-4 należały zmniejszenie liczby neutrofilii oraz zmniejszenie liczby leukocytów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (produkt leczniczy Libtayo, cemiplimab) stosowanej w ramach programu lekowego z najlepszą dostępną terapią (BAT), dostosowywaną indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności.

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym (średni wiek pacjentów w populacji docelowej wynosi 71 lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie cemiplimabu w miejsce terapii BAT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania cemiplimab vs BAT wyniósł z perspektywy NFZ w wariancie z RSS [redacted] oraz w wariancie bez RSS [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progę opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted] oraz z perspektywy wspólnej [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca wykonał także analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Libtayo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi z perspektywy NFZ [redacted] oraz z perspektywy wspólnej [redacted].

W związku z brakiem badań randomizowanych bezpośrednio porównujących CEM vs BAT w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cemiplimabu (produkt leczniczy Libtayo) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC, ang. *Cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W analizie rozważono dwa scenariusze. Scenariusz istniejący zakłada, że produkt leczniczy Libtayo nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz nowy zakłada, że produkt leczniczy Libtayo jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że w perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się [redacted] w wariancie z RSS o ok.: [redacted]

³ 147 024 zł/QALY

wariantie bez RSS o ok.: [REDACTED]

W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) refundacja wnioskowanej technologii [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne docelowej grupy chorych, przede wszystkim z uwagi na fakt iż populację tą stanowią osoby w podeszłym wieku, u których toksyczna chemioterapia nie może być zastosowana. Ponadto, cemiplimab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w wyniku wyszukiwania przez analityków Agencji, odnaleziono pierwotne badania skuteczności lub bezpieczeństwa opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Papadopoulos K.P.; Johnson M.L.; Lockhart A.C.; Moore K.; Falchook G.S.; Formenti S.C.; Naing A.; Carvajal R.D.; Rosen L.S.; Weiss G.J.; Leidner R.S.; Li J.; Paccaly A.; Feng M.; Stankevich E.; Lowy I.; Fury M.G.; Crittenden M.R. First-In-Human Study of Cemiplimab Alone or in Combination with Radiotherapy and/or Low-dose Cyclophosphamide in Patients with Advanced Malignancies. <i>Clinical Cancer Research</i> / 2020;26(5):1025-1033 (Epub 2019 Dec 3) Sadowsky L.M.; Kosche C.; West D.P.; Choi J.N. Current evidence for safety and efficacy of anti-programmed cell-death 1 agents in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> / 2020;82(2):522-524 (Epub 2019 Sep 26) 	TAK	W opinii wnioskodawcy zidentyfikowane przez AOTMiT publikacje nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu, jednak jedna z publikacji została wykluczona, pomimo jej dostępności on-line (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: jedna z publikacji wykluczonych z powodu jej niedostępności tj. <i>Fitzgerald 2019</i> jest dostępne on-line na stronie https://www.scmjournal.com/article/abstract/systemic-therapy-for-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma/</p>	TAK	W opinii wnioskodawcy przedmiotowa publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy, które należy wskazać, w przypadku utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: wnioskodawca podaje argumenty za utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej, jednak nie wskazuje dowodów na spełnienie wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
<p>Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera danych bibliograficznych wykorzystanej publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jej jednoznaczną identyfikację (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w AKL wnioskodawcy wymieniono publikację „28. ST1540 CSR”, której stopień szczegółowości cytowania uniemożliwia jej jednoznaczną identyfikację</p>	TAK	Wnioskodawca opisał źródło pochodzenia dokumentu i dodatkowo przedłożył go do AOTMiT.
<p>W przedłożonych analizach nie wskazano wszystkich źródeł informacji (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w AKL wnioskodawcy, autorzy analizy powołują się na s. 49 na „stanowisko polskich oraz zagranicznych ekspertów”. Dokument ten nie figuruje w piśmiennictwie analizy klinicznej oraz brak jest informacji o danych osobowych ekspertów. W AE i AWB wnioskodawcy w piśmiennictwie figuruje dokument pod tytułem „Badanie ankietowe z dnia 12 grudnia 2019 r. przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii” – w analizach nie wskazano danych osobowych ankietowanych ekspertów.</p>	TAK	Przekazano dane osobowe ekspertów klinicznych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- DeCOG** Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, Terheyden P, Krause-Bergmann A, Schulze H-J, Hassel J, Lahner N, Wollina U, Ziller F, Utikal J, Hafner C, i in. (2018) Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur. J. Cancer* 96:34–43.
- EMPOWER-CSCC-1** EMA. (2019) Assessment report. Libtayo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf (25.7.2019).
 FDA. Raport FDA. NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation {BLA 761097} {LibtayoTM/cemiplimab}. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761097Orig1s000MultidisciplineR.pdf (10.6.2018).
 Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, Modi B, Dunn L, Hughes BGM, Chang ALS, Hauschild A, Migden MR, Gutzmer R, Alam M, Jankovic V, Stankevich E, i in. (2019) Phase 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. *J. Clin. Oncol.* 37(15_suppl):9526–9526.
 Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, Modi B, Dunn L, Hughes BGM, Chang ALS, Hauschild A, Migden MR, Gutzmer R, Alam M, Stankevich E, Booth J, i in. Phase 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. 2019 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2019; Chicago, Illinois. poster 9526.
 Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ALS, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khushalani NI, i in. (2018) PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 379(4):341–351.
 Migden MR, Guminski A, Lewis KD, Kushalani N, Papadopoulos KP, Andria ML, Fury MG, Rischin D. (2019) Cemiplimab, a human monoclonal antibody to PD-1, in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): clinical experience from the phase 1 and phase 2 studies. *J Am Acad Dermatol* (81):AB31.
 Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Rischin D, Schmults CD, Hernandez-Aya F. (2019) Primary analysis of Phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). *J. Clin. Oncol.* 37(suppl):abstr 6015.
 Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Rischin D, Schmults CD, Hernandez-Aya F. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. 2019 American Society of Clinical Oncology Meeting; 2019; Chicago, Illinois. poster 6015.
 Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, Meier F, Schadendorf D, Guminski A, Hauschild A, Wong DJ, Daniels GA, Berking C, Jankovic V, Stankevich E, i in. (2020) Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 21(2):294–305.
 Rischin D, Migden MR, Chang A, Chung CH, Dunn L, Guminski A, Hauschild A, Hernandez-Aya L, Hughes BGM, Lewis KD, Lim AML, Modi B, Schadendorf D, Schmults C, Booth J, i in. (2018) Primary analysis of phase 2 results for cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). *J. Clin. Oncol.* 36(15_suppl):9519–9519.
 Rischin D, Migden MR, Chang A, Chung CH, Dunn L, Guminski A, Hauschild A, Hernandez-Aya L, Hughes BGM, Lewis KD, Lim AML, Modi B, Schadendorf D, Schmults C, Booth J, i in. Primary analysis of phase 2 results for cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. 2018 Fall Clinical Dermatology Conference; 2018; Las Vegas, Nevada. .
 Rischin D, Lim AM, Schmults C, Khushalani NI, Hughes BGM, Schadendorf D, Dunn LA, Chang ALS. (2019) Phase II study of 2 dosing regimens of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). *Ann. Oncol.* 30(Suppl 5):v536.
 Rischin D, Migden MR, Chang ALS, Chung CH, Dunn LA, Guminski A. (2019) Primary analysis of phase II results for cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1 antibody in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). *J. Clinial Aesthetic Dermatol.* 12(5):S18.
 Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, Lim AM, Hernandez-Aya L, Hughes BGM, Schadendorf D, Hauschild A, Stankevich E, Booth J, Li S, Chen Z, i in. (2019) 97P Impact of prior lines of systemic therapy (PST) on the efficacy of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC). *Ann. Oncol.* 30(Supplement_11):mdz451.006.
 Raport ST1540 CSR.
- ITC 2019** Keeping S. (2018) Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Systematic literature review protocol. v5.
 Keeping S. (2018) Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Technical report of systematic literature review to identify studies of efficacy and safety. v5.
 Keeping S. (2019) Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Technical report of indirect treatment comparisons - October 2018 update. v6.

- Jarkowski 2016** Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, Zeitouni NC, Nestico J, Vona KL, Groman A, Khushalani NI. (2016) Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 39(6):545–548.
- Ogata 2020** Ogata D, Namikawa K, Otsuka M, Asai J, Kato H, Yasuda M, Maekawa T, Fujimura T, Kato J, Takenouchi T, Nagase K, Kawaguchi M, Kaji T, Kuwatsuka Y, Sh bayama Y, i in. (2020) Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: response rates and outcomes of the regimes used. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 127:108–117.
- R2810-ONC-1423** EMA. (2019) Assessment report. Libtayo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf (25.7.2019).
 FDA. Raport FDA. NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation {BLA 761097} {LibtayoTM/cemiplimab}. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761097Orig1s000MultidisciplineR.pdf (10.6.2018).
 Migden MR, Rischin D, Schmultz CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ALS, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khushalani NI, i in. (2018) PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 379(4):341–351.
 Migden MR, Guminski A, Lewis KD, Kushalani N, Papadopoulos KP, Andria ML, Fury MG, Rischin D. (2019) Cemiplimab, a human monoclonal antibody to PD-1, in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): clinical experience from the phase 1 and phase 2 studies. *J Am Acad Dermatol* (81):AB31.
 Owon koko TK, Papadopoulos KP, Gil Martin M, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Safran H, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, Stankevich E, Mathias M, Lowy I, i in. Phase I study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patientst with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up efficacy and safety data. *Ann. Oncol.* 29(Suppl 8):viii461.
 Owon koko TK, Papadopoulos KP, Johnson ML, Martin M, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Yee NS, Safran H, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, Stankevich E, i in. (2018) Phase I study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patientst with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up efficacy and safety data. *Ann. Oncol.* 29(Suppl 10):x25.
 Owon koko TK, Papadopoulos KP, Johnson ML, Gil Martin M, Moreno V, Salama AKS, Calvo E, Yee NS, Safran H, González-Martín A, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, i in. (2018) Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final efficacy and safety data. *J. Clin. Oncol.* 36(15_suppl):9557–9557.
 Owon koko TK, Papadopoulos KP, Johnson ML, Gil Martin M, Moreno V, Salama AKS, Calvo E, Yee NS, Safran H, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, Stankevich E, i in. Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final efficacy and safety data. 2018 Fall Clinical Dermatology Conference; 2018; Las Vegas, Nevada. .
 Papadopoulos KP, Owonikoko TK, Johnson ML, Brana I, Gil-Martin M, Perez RP, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Yee NS, Safran H, González-Martín A, Aljumaily R, Mahadevan D, Mohan KK, i in. (2017) REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ETCs) of phase I study. *J. Clin. Oncol.* 35(15_suppl):9503–9503.
 Papadopoulos KP, Owonikoko TK, Johnson M, Brana I, Gil Martin M, Perez RP, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Yee NS, Safran H, Gonzalez Martin A, Aljumaily R, Mahadevan D, Mohan KK, i in. (2018) Cemiplimab (REGN2810): A fully human anti-PD-1 monoclonal ant body for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ETCs) of phase I study. *J. Clin. Oncol.* 36(5_suppl):195–195.
 Papadopoulos KP, Owonikoko TK, Johnson M, Safran H, Mohan KK, Emeremni C, Stankevich E, Lowy I, Fury MG. (2018) REGN2810, a fully programmed death protein 1 (PD-1) monoclonal ant body for unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Updated follow-up of patients treated in a phase I study. *J Am Acad Dermatol* 79:AB243.
- Sun 2019** Sun L, Chin R-I, Gastman B, Thorstad W, Yom SS, Reddy CA, Nussenbaum B, Wang SJ, Knackstedt T, Vidimos AT, Koyfman SA, Manyam BV. (2019) Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatol.* 155(4):442.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2020** PAN_CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. Drug: Cemiplimab (L btayo). https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10187CemiplimabCSCC_fnRec_REDACT_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf (dostęp: 26.10.2020)
- EDF/EADO/EORTC 2020** Stratigos AJ, Garbe C, Dessinoti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Concetta Fargnoli M, Forsea AM, Frenard C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, i in. (2020) European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur. J. Cancer* 128:83–102
- HAS 2020** HAUTE AUTORITE DE SANTE. „cemiplimab LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion” 27.03.2020 r. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3166985/fr/libtayo (dostęp: 26.10.2020)
- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Squamous Cell Skin Cancer. Version 2.2020 — July 14, 2020

NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Technology appraisal guidance Published: 7 August 2019 www.nice.org.uk/guidance/ta592 (dostęp: 26.10.2020)
SMC 2020	Healthcare Improvement Scotland. „cemiplimab 350mg concentrate for solution for infusion (Libtayo)” SMC2216, www.scottishmedicines.org.uk (dostęp: 26.10.2020)

Pozostałe publikacje

ChPL Libtayo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (ostatnia aktualizacja EMA 19.10.2020)
Badanie ankietowe ekspertów (2019)	Badanie ankietowe z dnia 12 grudnia 2019 r. przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii.
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 160/2019/DGL	Zarządzenie Nr 160/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1602019dgl,7063.html (dostęp: 26.10.2020)
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 180/2019/DGL	Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl,7102.html (dostęp: 26.10.2020)
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ	Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html (dostęp: 26.10.2020)
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 74/218/DSOZ	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html (dostęp: 26.10.2020)

Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html> (dostęp: 26.10.2020)

Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp: 26.10.2020)

Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (dostęp: 26.10.2020)

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p> <p>3) [Redacted]</p>
-------------------	--	--