



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

**Libtayo (cemiplimab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej**  
**(ICD10: C44.2)**

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

Nr: OT.422.122.2020

Data ukończenia: 14 październik 2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) oraz Sanofi-Aventis Sp.z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) oraz Sanofi-Aventis Sp.z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) oraz Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

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

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

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCC</b>	rak podstawniokomórkowy skóry (ang. basal cell carcinoma)
<b>CEM</b>	cemiplimab
<b>CSCC</b>	rak kolczystokomórkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita
<b>DOR</b>	ang. duration of response, czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ C30</b>	ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items
<b>ICR</b>	centralna, niezależna komisja (ang. independent central review)
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>laSCC, IsCSCC</b>	lokalnie zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry (ang. locally advanced SCC/CSCC)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>mSCC, mCSCC</b>	przerzutowy rak kolczystokomórkowy skóry (ang. metastatic SCC/CSCC)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PD</b>	progresja choroby
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci-1 (ang. programmed cell death protein-1)
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SCC</b>	rak kolczystokomórkowy (ang. squamous cell carcinoma)
<b>SD</b>	stabilna choroba
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>TEAEs</b>	zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>22</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>23</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>28</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>29</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>33</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	33

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.09.2020, znak PLD.4530.2763.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.09.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej z naciekiem przewodu słuchowego, naciek jamy bębnekowej oraz części sutkowatej kości skroniowej
- leczenie – operacyjne parotidektomia, LND szyjna, petrosektomia boczna, radioterapia uzupełniająca, w 02.2020 MR – podejrzenie wznowy miejscowej; ze względu na wcześniejszą radioterapię (RTH) pacjent nie kwalifikuje się do ponownej RTH.

Dodatkowo, w dniu 01.10.2020 r. wystąpiono drogą elektroniczną do MZ z prośbą o przekazanie opinii konsultanta do przedmiotowego wniosku. W dniu 07.10.2020 r. otrzymano opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej załączoną do wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Libtayo na podstawie którego przygotowano zlecenie o znaku PLD.4530.2763.2020.1.AK.

Niniejszy produkt leczniczy był dotychczas przedmiotem oceny Agencji pięciokrotnie w 2020 r. we wskazaniach zbliżonych do przedmiotowego, różniących się od obecnie analizowanego lokalizacją.

## Problem zdrowotny

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

Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 – 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. W obrębie głowy i szyi zlokalizowanych jest 80% raków skóry, pozostałe 20% występuje na kończynach i tułowiu.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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

## Efektywność kliniczna i praktyczna

We wcześniejszych ocenach leku Libtayo w zbliżonych wskazaniach (OT.422.54.2020, OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020, OT.422.102.2020) w wyniku przeglądów przeprowadzonych w dniach 27.05.2020 oraz 31.08.2020 (aktualizacja) włączono jedno badanie II fazy – BADANIE 1540. W powyższych opracowaniach BADANIE 1540 opisano na podstawie publikacji pełnotekstowych Migden 2018 oraz Rischin 2020a, a także abstraktów konferencyjnych Rischin 2019 i 2020, Guminski 2019 oraz Migden 2020 (numery rejestru badań klinicznych: NCT02383212 i NCT02760498). W analizie przedstawiono wówczas wyniki skuteczności uzyskiwane w grupie pacjentów z chorobą przerzutową, pominięto wyniki dla populacji z rakiem

miejscowo zaawansowanym. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano opis badania i wyników przedstawionych we wcześniejszym dokumencie OT.422.102.2020 uzupełnione o publikację Migden 2020a oraz wcześniej pominięte wyniki dla populacji z rakiem miejscowo zaawansowanym (laSCC).

W populacji badania analizowano odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. lub 350 mg co 3 tyg. Zgodnie z zapisami raportu rejestracyjnego Libtayo, na podstawie badań farmakokinetycznych oraz klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oba schematy dawkowania uznano za klinicznie porównywalne.

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji w pełnej populacji badania (mSCC + laSCC) przedstawiono w abstrakcie i posterze konferencyjnym Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.).

W ocenie niezależnej komisji, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych w żadnej z badanych grup. Podano skumulowane dane dotyczące całkowitej populacji objętej badaniem (pacjenci mCSCC + laCSCC). Medianę czasu przeżycia bez progresji choroby oszacowano na 18,4 mies. (95%CI: 10,3; 24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1%; 79,2%) i 44,2% (95% CI: 36,1%; 52,1%).

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w pełnej analizowanej populacji w badaniu wyniósł 46,1% (95% CI: 38,9-53,4). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej i częściowej obserwowano odpowiednio u 31/193 (16,1%) i 58/193 (30,1%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 34/193 pacjentów (17,6%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1,9-3,7). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 24. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 69,4% (95% CI: 55,6-79,6). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymującą się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) osiągnięto u 60,6% pacjentów (95% CI: 53,3-67,6).

Najnowsze dane dotyczące jakości życia pacjentów uczestniczących w BADANIU 1540 raportowano w posterze konferencyjnym Migden 2020 (analiza post-hoc). W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items). W 3 cyklu leczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o  $\geq 10$  pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia (LSM= -14,3 pkt,  $p < 0,001$ ). Istotną statystycznie poprawę w ramach domeny *Globalna ocena stanu zdrowia* raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events) należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), nudności (23,8%) oraz świąd (21,2%). Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  raportowano u 94/193 (48,7%) pacjentów. Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 14/193 (7,3%) pacjentów. Zapalenie płuc (2,6%), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie jelita grubego (1,0%) oraz biegunka (1,0%) stanowiły najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, określone jako związane ze stosowanym leczeniem (ogółem 33/193 (17,1%) pacjentów).

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

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać z pozytywny.

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

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

Wytyczne NCCN 2020 jako opcje preferowane w raku przerzutowym lub nawrotowym, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii, wymieniają cemiplimab i pembrolizumab. Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF/EADO/EORTC 2020 również zarekomendowały, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się



do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Pembrolizumab znajduje się w fazie badań klinicznych.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label.

#### Skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnej

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

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

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

W badaniu KEYNOTE-629 mediana trwania okresu obserwacji wyniosła 9,5 mies. (zakres 0,4 – 16,3 mies.). W badaniu spośród 105 pacjentów 34,3% uzyskało odpowiedź na leczenie. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby wyniósł 52,4%. Mediana PFS w badaniu wyniosła 6,9 mies., a mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek 12-miesięcznych przeżyć wyniósł 60,3%. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 70 (66,7%) pacjentów. U 6 (5,7%) pacjentów wystąpiły TRAE 3-5 stopnia. Jeden pacjent zmarł z powodu związanej z leczeniem neuropatii nerwów czaszkowych. Najczęstszymi TRAE w badaniu były: świąd (14,3%), astenia (13,3%) i słabość (12,4%).

#### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto jednego opakowania leku zawierającego jedną fiolkę 350 mg/ 7 ml oszacowany na podstawie zlecenia MZ wynosi ██████ zł, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████ zł brutto (██████ zł netto).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest pembrolizumab. Koszt jednego opakowania leku Keytruda (pembrolizumab) zawierającego jedną fiolkę roztworu do infuzji, 25 mg/ml (1 fiol. 4 ml), na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. wynosi 16 251,42 PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (na podstawie badań CARSKIN i KEYNOTE-629) wyniesie ok. 162,5 tys. PLN brutto. Tym samym koszt terapii cemiplimabem jest ██████ niż koszt terapii pembrolizumabem.

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

Zgodnie informacjami przedstawionymi w rozdziale 2. według danych KRN w 2017 r. w Polsce na raka skóry ICD-10 C44 zachorowało 13 478 pacjentów (6 453 pacjentów stanowili mężczyźni, a 7 025 pacjentów stanowiły kobiety). Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 - 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. W obrębie głowy i szyi zlokalizowanych jest 80% raków skóry, pozostałe 20% występuje na kończynach i tułowiu.

Z powodu braku szczegółowych danych o odsetku występowania raka płaskonabłonkowego w obrębie skóry małżowiny usznej, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL w populacji wnioskowanej oznaczonej kodem ICD10: C44.2. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.09.2020, znak PLD.4530.2763.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.09.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej z naciekiem przewodu słuchowego, naciek jamy bębenkowej oraz części sutkowatej kości skroniowej
- leczenie – operacyjne parotidektomia, LND szyjna, petrosektomia boczna, radioterapia uzupełniająca, w 02.2020 MR – podejrzenie wznowy miejscowej; ze względu na wcześniejszą radioterapię (RTH) pacjent nie kwalifikuje się do ponownej RTH.

Dodatkowo, w dniu 01.10.2020 r. wystąpiono drogą elektroniczną do MZ z prośbą o przekazanie opinii konsultanta do przedmiotowego wniosku. W dniu 07.10.2020 r. otrzymano opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej załączoną do wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Libtayo na podstawie którego przygotowano zlecenie o znaku PLD.4530.2763.2020.1.AK.

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

- w raku płaskonabłonkowym skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5 - inne nowotwory złośliwe skóry tułowia) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 142/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 67/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r.)
- w raku płaskonabłonkowym skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 66/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r.)
- rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3 – skóra innych i nieokreślonych części twarzy, C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 150/2020 z dnia 22 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 73/2020 z dnia 25 czerwca 2020 r.)
- rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 151/2020 z dnia 22 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 74/2020 z dnia 25 czerwca 2020 r.)
- rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7 - skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 226/2020 z dnia 14 września 2020 r.) i Agencji (Opinia nr 112/2020 z dnia 18 września 2020 r.).

Aktualnie w Agencji trwają oceny produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329 w szerszym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego [AOTMiT BIP 201/2020], oraz w ramach RDTL – Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu „rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy /płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9)” [BIP 225/2020].

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Rak płaskonabłonkowy (rak kolczystokomórkowy, ang. carcinoma spinocellulare, carcinoma planoepitheliale, spinalglioma, squamous cell carcinoma, SCC) wywodzi się z komórek keratynizujących naskórka. Charakteryzuje się powolnym wzrostem, zdolnością do tworzenia przerzutów, a późno zdiagnozowany może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek i powstania poważnych defektów estetycznych. Rak płaskonabłonkowy skóry



znacznie częściej niż rak podstawnocomórkowy skóry (ang. basal cell carcinoma, BCC) daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Ryzyko tworzenia przerzutów szacuje się na ok. 4% wszystkich przypadków SCC, co decyduje o jego znacznie wyższej złośliwości oraz większej śmiertelności w porównaniu z BCC.

[OT.422.102.2020]

### Epidemiologia

Rak płaskonabłonkowy skóry najczęściej występuje u chorych o jasnym fototypie skóry, zazwyczaj powyżej 50. roku życia, najczęściej w skórze uszkodzonej promieniowaniem UV, na podłożu rogowacenia słonecznego, leukoplakii lub w bliznach pooparzeniowych. Główną lokalizacją nowotworzenia jest skóra twarzy, zwłaszcza okolica nosa, małżowiny usznej, wargi dolnej, skóra okolicy czołowo-ciemieniowej u łysych mężczyzn oraz skóra grzbietów rąk. Rak płaskonabłonkowy może także powstać na błonach śluzowych lub na ich granicy, a także na skórze tułowia.

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

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

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

Raki skóry stanowią 75% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2017 r. w Polsce na raka skóry ICD-10 C44 zachorowało 13 478 pacjentów (6 453 pacjentów stanowili mężczyźni, a 7 025 pacjentów stanowiły kobiety). Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 - 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. W obrębie głowy i szyi zlokalizowanych jest 80% raków skóry, pozostałe 20% występuje na kończynach i tułowiu.

[OT.422.102.2020, PTOK 2018]

### Rokowanie

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

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

Śmiertelność związana z występowaniem raka kolczystokomórkowego nie jest dobrze udokumentowana. Badanie przeprowadzone na danych pochodzących z Cancer Registry of Norway z lat 2000-2011 wykazały, iż odsetek 5-letnich przeżyć w grupie z lokalnymi zmianami wynosi 88% w grupie kobiet i 82% w grupie mężczyzn, natomiast w przypadku pacjentów z chorobą zaawansowaną wskaźnik ten jest niższy i wynosi 64% w populacji kobiet i 51% w populacji mężczyzn.

[OT.422.102.2020]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych otrzymanych w ramach prac nad opracowaniem OT.422.54.2020, OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020, dotyczącym zleceń w zbliżonych wskazaniach, tj. w nieresekcyjnym płaskonabłonkowym raku skóry w innych lokalizacjach (ICD10: C44.3, C44.4, C44.5). Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

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

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

### 2.3. Oceniana technologia

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

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 350 mg/7 ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (ang. mCSCC - metastatic cutaneous squamous cell carcinoma lub laCSCC - locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	350 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym 30 min
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

źródło: ChPL Libtayo, Zlecenie MZ

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

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka płaskonabłonkowego skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2) wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.10.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym (kolczystokomórkowym) skóry W przypadku badań opisowych typu 'case reports' pacjenci z rakiem zlokalizowanym w skórze małżowiny usznej.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Cemiplimab w monoterapii w dawce 350 mg podawany co 3 tygodnie we wlewie dożylnym	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publ kacje w postaci abstraktu,</li> <li>publ kacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

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

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: BADANIE 1540 – badanie kliniczne II fazy.

We wcześniejszych ocenach leku Libtayo w zbliżonych wskazaniach (OT.422.54.2020, OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020, OT.422.102.2020) w wyniku przeglądów przeprowadzonych w dniach 27.05.2020 oraz 31.08.2020 (aktualizacja) włączono jedno badanie II fazy – BADANIE 1540. W powyższych opracowaniach BADANIE 1540 opisano na podstawie publikacji pełnotekstowych Migden 2018 oraz Rischin 2020a, a także abstraktów konferencyjnych Rischin 2019 i 2020, Guminski 2019 oraz Migden 2020 (numery rejestru badań klinicznych: NCT02383212 i NCT02760498). W analizie przedstawiono wówczas wyniki skuteczności uzyskiwane w grupie pacjentów z chorobą przerzutową (pominięto wyniki dla populacji z rakiem miejscowo zaawansowanym).

W ramach przeglądu do niniejszego opracowania odnaleziono i włączono dodatkowo publikację pełnotekstową Migden 2020a, w której opisano wyniki dla populacji z lokalnie zaawansowanym SCC skóry.

Poniżej zaprezentowano opis badania i wyników przedstawionych we wcześniejszym raporcie OT.422.102.2020 uzupełnione o publikację Migden 2020a oraz wcześniej pominięte wyniki dla populacji z rakiem miejscowo zaawansowanym (laSCC).

Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p><b>BADANIE 1540*</b></p> <p><b>Migden 2018, Migden 2020a, Rischin 2020a</b>  <b>abstrakty konferencyjne:</b>  <b>Rischin 2020, Migden 2020, oraz NCT02383212 i NCT02760498</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b>  Regenron Pharmaceuticals i Sanofi</p>	<p><b><u>Badanie II fazy:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nierandomizowane</li> <li>- wieloośrodkowe (światowe)</li> <li>- populację podzielono na 5 grup, ostatecznie opisano wyniki uzyskane w 3 grupach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z chorobą w stadium przerzutowym: przerzuty odległe i przerzuty do węzłów chłonnych (mCSCC) – cemiplimab (CEM) podawany w dawce 3 mg/kg m.c. iv co 2 tyg.</li> <li>• Pacjenci z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym CSCC (laCSCC) – cemiplimab podawany w dawce 3 mg/kg m.c. iv co 2 tyg.</li> <li>• Pacjenci z chorobą w stadium przerzutowym: przerzuty odległe i przerzuty do węzłów chłonnych – cemiplimab podawany w dawce 350 mg iv co 3 tyg.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Interwencja:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cemiplimab - 3 mg/kg m.c. iv podawany przez 30 minut co 2 tyg. (populacja z rakiem lokalnie zaawansowanym i rakiem przerzutowym)</li> <li>○ cemiplimab – 350 mg iv podawany przez 30 minut co 3 tyg. (populacja z rakiem przerzutowym)</li> </ul> <p><b><u>Mediana czasu trwania terapii (zakres):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mCSCC – CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg – 96 tyg. lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub potwierdzonej progresji choroby</li> <li>• mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. – 54 tyg. lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub potwierdzonej progresji choroby.</li> <li>• laCSCC – CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg – 96 tyg. lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub potwierdzonej progresji choroby</li> </ul>	<p><b><u>Kryteria włączenia do badania:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z rakiem kolczystkomórkowym skóry (ang. CSCC–cutaneous squamous cell carcinoma) z przerzutami odległymi lub do węzłów chłonnych, lub obydwojoma rodzajami (grupa 1) oraz pacjenci z lokalnie zaawansowaną chorobą (grupa 2)</li> <li>• Stan sprawności według ECOG 0-1</li> <li>• Odpowiednia funkcja narządów (nerek i wątroby)</li> <li>• Obecność przynajmniej jednej mierzalnej zmiany według RECIST wersja 1.1</li> <li>• Przeciwwskazania do radioterapii i leczenia operacyjnego</li> <li>• Oczekiwana długość życia <math>\geq</math> 12 tyg.</li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W trakcie lub w okresie 5 lat od przyjmowania terapii immunosupresyjnej w związku z chorobą immunologiczną lub stosowanie w przeszłości anty-PD-1 lub terapii przeciw receptorowi programowanej śmierci 1</li> <li>• Przeszczepienie narządów</li> <li>• Obecność innych nowotworów, chyba że nowotwór był w fazie przedinwazyjnej lub uznano go za niezagrażający życiu (przykładowo rak podstawnokomórkowy)</li> <li>• Pacjenci z nowotworami krwi</li> </ul> <p><b><u>Liczba pacjentów</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mCSCC – CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg. N=59</li> <li>• laCSCC – CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg. N=78</li> <li>• mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. N=56</li> </ul> <p>Analizę wyników przeprowadzono w populacji ITT.</p>
<p>* W ramach publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a, przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 20 września 2018 r., która jest zgodna z datą odcięcia danych w abstrakcie Rischin 2019 i Guminski 2019. Niemniej, wyniki przedstawione w abstrakcie Rischin 2019 i publikacji Rischin 2020 nieznacznie się różnią, ze względu na fakt, iż po zamknięciu bazy danych, niezależna komisja zauważyła błąd w początkowej ocenie pacjenta z grupy stosującej cemiplimab 350 mg co 3 tyg., co zostało skorygowane w publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a. W związku z powyższym, dla daty odcięcia danych 20.09.2018 r. zaprezentowano wyniki z publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a, pomijając dane zaprezentowane w abstrakcie Rischin 2019. W ramach publikacji Rischin 2020a uaktualniono również dane dotyczące długotrwałej kontroli choroby w grupie stosującej cemiplimab 3mg/kg m.c. co 2 tyg., gdyż u 1 pacjenta wystąpiła odpowiedź na leczenie po wycofaniu zgody na udział w badaniu.</p>		

Należy zauważyć, iż w BADANIU 1540 pacjenci z przerzutowym rakiem kolczystkomórkowym skóry stosowali produkt Libtayo w dawce, której dotyczy zlecenie tj.: 350 mg iv co 3 tyg. (zgodna z ChPL Libtayo) i w dawce zależnej od masy ciała pacjentów wynoszącej 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. Zgodnie z publikacją Migden 2020 dawki te charakteryzują się podobną farmakodynamiką, stąd w opracowaniu uwzględniono wyniki uzyskiwane przez pacjentów bez względu na stosowaną dawkę cemiplimabu.

#### Ograniczenia badań i analizy

- brak wysokiej jakości randomizowanych badań z grupą kontrolną. Włączone do analizy BADANIE 1540 stanowi badanie jednoramienne II-fazy. Ponadto otwarty charakter próby, przekłada się na ograniczoną wiarygodność wewnętrzną badania (wzrost ryzyka popełnienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji pacjentów oraz znajomości ocenianej interwencji);
- brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, co wynika głównie z krótkiego okresu obserwacji oraz cenzorowania danych. Dla najnowszych

danych raportowanych w abstrakcie Rischin 2020, mediana okres obserwacji w populacji mCSCC (CEM w dawce 350 mg/3 tyg.) wynosiła ok. 17 miesięcy;

- mała liczebność próby. W BADANIU 1540, liczebność podgrup pacjentów z mCSCC leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg. oraz 3mg/kg m.c. co 2 tyg. oraz podgrupy laCSCC wynosiła odpowiednio 56, 59 i 78 pacjentów;
- schemat dawkowania CEM wskazany w otrzymanych zleceniach jest zgodny z dawką zalecaną w ChPL produktu Libtayo, tj. 350 mg co 3 tyg. Jednocześnie w BADANIU 1540 skuteczność CEM w populacji mCSCC analizowano w dwóch odrębnych grupach różniących się schematem dawkowania: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub 350 mg co 3 tyg. W raporcie rejestracyjnym dla produktu Libtayo (raport EPAR) wskazano, iż na podstawie badań farmakokinetycznych i klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizowane schematy można uznać za klinicznie porównywalnie. Jednocześnie biorąc pod uwagę małą liczebność oraz krótki okres obserwacji pacjentów leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg., EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny obowiązek przeprowadzenia badania porejestracyjnego w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CEM w stałej dawce w praktyce klinicznej.
- zgodnie z projektem BADANIA 1540, dobór liczebności grup miał zapewnić dostateczną moc statystyczną do wykrycia istotnych różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. ORR. W związku z tym wyniki dotyczące PFS, OS i DOR stanowiły eksploracyjne punkty końcowe;
- ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, dane dotyczące jakości życia zaprezentowano na podstawie posteru konferencyjnego. Brak jest pełnych informacji dotyczących przebiegu i metodologii przeprowadzonej oceny. Jednocześnie przedstawione dane wskazują, iż znaczna część pacjentów nie wypełniła wyjściowych kwestionariuszy (ok. 22%), a liczba pacjentów, którzy dokonywali oceny spadała w kolejnych punktach czasowych badania (150 pacjentów w 1. cyklu - 43 w 12 cyklu), co mogło wpływać na uzyskiwane wyniki;
- brak jest zatwierdzonego kwestionariusza dedykowanego ocenie jakości życia w populacji chorych na CSCC, w związku z tym uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać w pełni realnego stanu pacjentów uczestniczących w badaniu. Ponadto jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów. Przedmiotowe założenie nie zostało zwalidowane dla populacji pacjentów z zaawansowanym CSCC.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### **SKUTECZNOŚĆ**

Poniżej przedstawiono ocenę skuteczności cemiplimabu (CEM) w przerzutowym i lokalnie zaawansowanym raku kolczystokomórkowym skóry opracowaną na podstawie wyników badania II-fazy – Study 1540. Przedstawiono wyniki dotyczące CEM stosowanego w dawkach 350 mg co 3 tyg. lub 3 mg/kg mc. co 2 tyg. raportowane w abstraktach i posterach konferencyjnych Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.) i Migden 2020 (ocena jakości życia), Migden 2020a (populacja laCSCC, data odcięcia: 10.10.2018 r.) oraz publikacji Rischin 2020a (mCSCC, data odcięcia danych: 20.09.2018 r.).

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

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

Punkt końcowy*		mCSCC, CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (N = 59)			mCSCC, CEM 350 mg co 3 tyg. (N = 56)		laCSCC, CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (N=78)	
		Migden 2018 <sup>a#</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>	Migden 2020a <sup>d#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>
Mediana okresu obserwacji (zakres), mies.		11,0 (1,1-17,0)	16,5 (1,1–26,6)	18,5 (1,1–36,1)	8,1 (0,6–14,1)	17,3 (0,6–26,3)	9,3	15,5 (0,8–35,6)
OS	mediana [mies.]	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	K-M, ≥12 miesięcy, %, (95%CI)	80,6 (67,7; 88,8)	81,3 (68,7; 89,2)	NR <sup>§</sup>	76,1 (56,9; 87,6)	NR <sup>§</sup>	93% (84–97)	NR <sup>§</sup>
PFS	mediana (95%CI) [mies.]	NO	18,4 (6,8; NE)	NR <sup>§</sup>	10,4 (3,6; NE)	NR <sup>§</sup>	NO	NR <sup>§</sup>
	K-M, ≥12 miesięcy, %, (95%CI)	53 (37,0; 66,0)	52,9 (39,0; 65,0) <sup>^</sup>		47,4 (29,6; 63,3) <sup>^</sup>		58% (44–70)	
Odpowiedź na leczenie	ORR, % (95%CI) wg ICR	47,5 (34,3; 60,9)	49,2 (35,9; 62,5)	50,8 (37,5; 64,1)	41,1 (28,1; 55,0) <sup>^^</sup>	42,9 (29,7; 56,8)	44% (32–55)	44,9 (33,6–56,6)
	CR, n/N (%)	4/59 (7)	10/59 (17)	12/59 (20,3)	3/56 (5,4)	9/56 (16,1)	10 (13%)	10 (12,8)
	PR, n/N (%)	24/59 (41)	19/59 (32)	18/59 (30,5)	20/56 (36)	15/56 (26,8)	24 (31%)	25 (32,1)
	SD, n/N (%)	9/59 (15)	9/59 (15)	9/59 (15,3)	8/56 (14)	10/56 (17,9)	28 (36%)	27 (34,6)
	Nie CR/ nie progresja, n/N (%)	4/59 (7)	4/59 (7)	3/59 (5,1)	5/56 (9)	2/56 (3,6)	NR	0
	PD, n/N (%)	11/59 (19)	10/59 (17)	10/59 (16,9)	14/56 (25)	34/56 (17,6)	9 (12%)	10 (12,8)
	NE, n/N (%)	7/59 (12)	7/59 (12)	7/59 (11,9)	6/56 (11)	19/56 (19,8)	7 (9%)	6 (7,7)
DOR	mediana (95%CI) [mies.]	NO (NE, NE)	NO (20,7, NE)	NO (20,7; NE)	NO (NE, NE)	NO (NE, NE)	NO	NO (18,4, NE)
	pacjenci z DOR ≥6 miesięcy, %	16/28 (57)	27/29 (93)	NR	14/22 (64)	NR	23 (68%)	NR
	pacjenci z DOR ≥12 miesięcy, %	1/28 (4) <sup>^</sup>	22/29 (76)	NR	0 <sup>^</sup>	NR	87·8% (66·7–95·9)	NR
	K-M, 8 mies. DOR, % (95%CI)	bd	bd	bd	95,0 (69,5; 99,3)	bd	NR	bd
	K-M, ≥12 mies. DOR, %, (95%CI)	NR	88,9 (69,3; 96,3)	89,5 (70,9; 96,5)	NE	91,7 (70,6; 97,8)	87,8% (66,7–95,9)	83,2 (64,1–92,7)
	K-M, ≥24 mies. DOR, %, (95%CI)	NR	NR	68,8 (46,9; 83,2)	NE	NE	NR	62,5 (38,4–79,4)
Czas do uzyskania odp.	Mediana (IQR), [mies.]	1,9 (1,7 – 6,0)	1,9 (1,7 – 9,1)	1,9 (1,8 – 2,0)	2,1 (2,0 – 8,3)	2,1 (2,1 – 4,2)	1,9 (1,9–3,7)	2,1 (1,9–3,8)
Kontrola choroby, % (95%CI)		NR	71,2 (57,9; 82,2)	71,2 (57,9; 82,2)	64,3 (50,4; 76,6)	64,3 (50,4; 76,6)	62 (79%; 69–88)	79,5 (68,8–87,8)



Punkt końcowy*	mCSCC, CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (N = 59)			mCSCC, CEM 350 mg co 3 tyg. (N = 56)		laCSCC, CEM 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (N=78)	
	Migden 2018 <sup>a#</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>	Rischin 2020a <sup>b#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>	Migden 2020a <sup>d#</sup>	Rischin 2020 <sup>c§</sup>
Długość kontroli choroby, % (95%CI) <sup>^^</sup>	61,0 (47,5; 73,5)	61,0 (47,4; 73,5)	61,0 (47,4; 73,5)	57,1 (43,2; 70,3)	57,1 (43,2; 70,3)	49 (63%; 51–74)	62,8 (51,1–73,5)

a – data odcięcia: 27.10.2017 r. (primary analysis dla grupy stosującej dawkę zależną od masy ciała); b – data odcięcia: 20.09.2018 r. (primamry analysis dla grupy stosującej stałą dawkę i follow up dla grupy stosującej dawkę zależną od masy ciała); c – data odcięcia: 11.10.2019 r.; d – data odcięcia 10.10.2018 r.

\*podano wyniki uzyskane w ocenie niezależnej komisji;

<sup>#</sup>publikacja pełnotekstowa;

<sup>§</sup>abstrakt konferencyjny;

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

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

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

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

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

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych punktach czasowych analizy.

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

- **Migden 2020a** – data odcięcia danych: 10.10.2018 r.

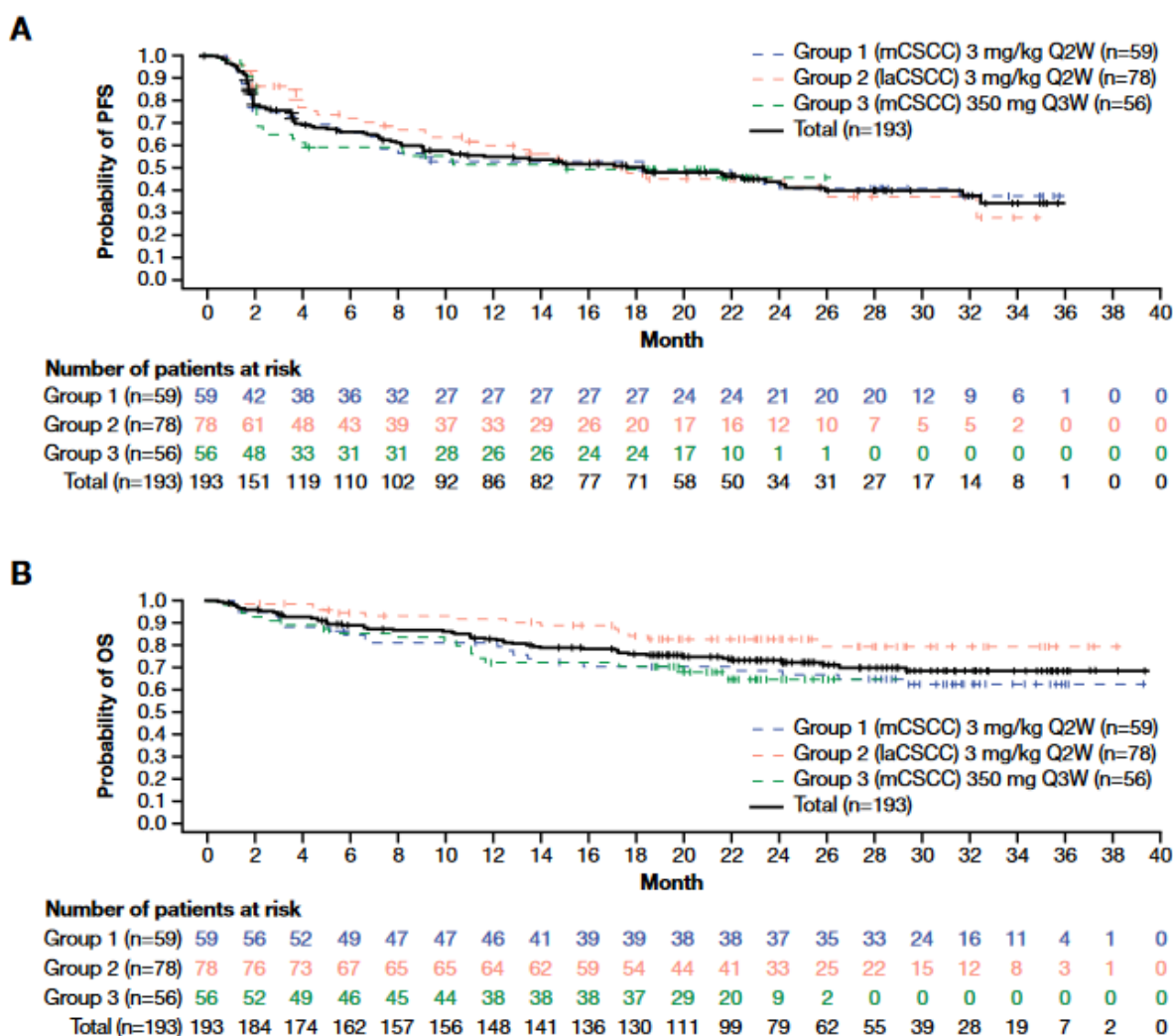
Do daty odcięcia danych mediany OS i PFS nie zostały osiągnięte w populacji z lokalnie zaawansowanym SCC skóry.

Zgodnie z oceną wykonaną przez niezależną komisję, w momencie odcięcia danych odnotowano 27 zdarzeń (w tym 24 progresje choroby oraz 3 zgony w badanej grupie), a oszacowany odsetek przeżycia bez progresji choroby w 12. miesiącu wyniósł 58% (95% CI: 44-70). W odniesieniu do przeżycia całkowitego raportowano 7 zdarzeń od rozpoczęcia leczenia do daty odcięcia, a szacowany odsetek przeżycia w 12. miesiącu wyniósł 93% (95% CI: 84-97).

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

W ocenie niezależnej komisji, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych. W doniesieniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących OS i PFS u pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym CSCC.

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). Szczegółowy przebieg przeżycia w badanych grupach przedstawiają poniższe krzywe Kaplana-Meiera.



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

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

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

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

CEM: 350 mg co 3 tyg.

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

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

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

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

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

### **Odpowiedź na leczenie**

- **Migden 2020a (publikacja pełnotekstowa)** – data odcięcia danych: 10.10.2018 r.

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

W ocenie niezależnej komisji, odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji z lokalnie zaawansowaną chorobą zaobserwowano u 34 z 78 pacjentów (44%; 95% CI: 32-55), z CR u 10 (13%) pacjentów i PR u 24 (31%) pacjentów. Stabilną chorobę raportowano u 28 (36%) pacjentów, a progresję choroby u 9 (12%) pacjentów. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,9-3,7).

Mediany czasu DOR nie osiągnięto. Co najmniej 6 mies. DOR obserwowano u 23 pacjentów (68%) odpowiadających na leczenie (CR lub PR). Szacowany odsetek 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 87,8% (95% CI: 66,77- 5,9). Wskaźnik osiągnięcia trwałej kontroli choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 105$  dni) wyniósł 63% (95% CI: 51-74).

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

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w pełnej analizowanej populacji w badaniu wyniósł 46,1% (95% CI: 38,9-53,4). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 31/193 (16,1%) i 58/193 (30,1%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 34/193 pacjentów (17,6%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1,9-3,7). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 24. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wyniosło 69,4% (95% CI: 55,6-79,6).

Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) osiągnięto u 60,6% pacjentów (95% CI: 53,3-67,6).

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

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

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

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

Wskaźnik ORR wyniósł 44,9% (95% CI: 33,6-56,6). Wystąpienie CR i PR obserwowano odpowiednio u 10/78 (12,8%) pacjentów i 25/78 (32,1%) pacjentów. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1,9-3,8).

Mediana DOR nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo co najmniej 24 mies. DOR oszacowane metodą Kaplana-Meiera wyniosło 62,5% (95% CI: 38,4-79,4). Wskaźnik osiągnięcia trwałej kontroli choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) wyniósł 62,8% (95% CI: 51,1-73,5).

mCSCC, CEM 350 mg co 3 tyg.

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

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

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

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

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

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

mCSCC, CEM: 350 mg co 3 tyg.

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

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

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

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

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

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

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

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

## Jakość życia

### • Migden 2020

W abstrakcie Migden 2020 przedstawiono wyniki analizy post-hoc dotyczącej zmiany jakości życia pacjentów uczestniczących w BADANIU 1540. W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items). Oceny dokonywano na początku badania (ang. baseline) oraz każdego pierwszego dnia rozpoczynającego się cyklu leczenia. Wyniki raportowane na początku badania porównano z wynikami uzyskanymi w 3. i 12. cyklu leczenia. Istotność kliniczną interpretowano dla przekroczenia progu 10 punktów różnicy w skali. Wyniki podano łączne dla wszystkich grup pacjentów (mCSCC oraz laCSCC).

Zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana w stosunku do wartości początkowej o  $\geq 10$  pkt) w ocenie odczuwania bólu. Raportowana w 3. cyklu istotna poprawa (różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wynosiła -11,5 pkt,  $p < 0,001$ ) utrzymywała się podczas trwania leczenia (LSM w 12. cyklu: -14,3 pkt,  $p < 0,001$ ).

W 3. cyklu obserwowano także IS poprawę jakości życia w zakresie występowanie bezsenności, utraty apetytu i zaparć. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej. W 12. cyklu IS poprawę obserwowano również w domenach oceniających wpływ nudności i wymiotów na jakość życia (różnica  $< 10$  pkt, - nie osiągnęła progu istotności klinicznej). Z wyjątkiem IS pogorszenia jakości życia w zakresie występowania biegunki w 3. cyklu (+3,6 pkt.,  $p < 0,05$ ). Wyniki dla pozostałych domen/objawów pozostały stabilne w stosunku do wartości początkowej.

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

Istotną statystycznie poprawę w ramach domeny *Globalna ocena stanu zdrowia* raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej (LSM=11,1 pkt,  $p < 0,001$ ).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

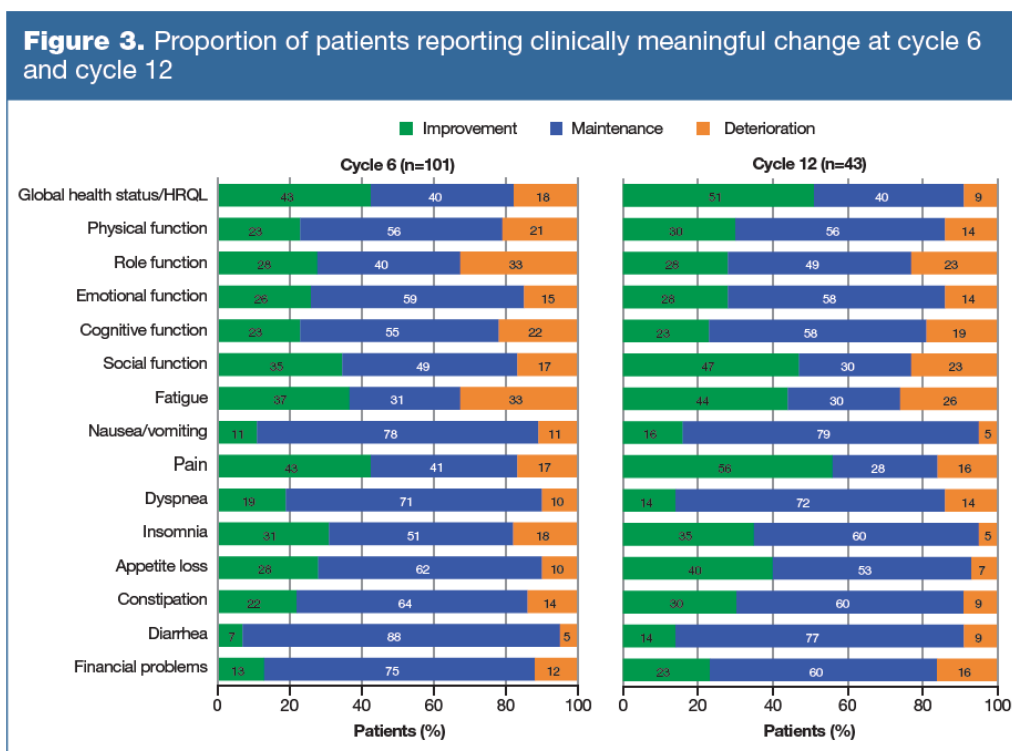
QLQ-C30 scale/item	Baseline, mean ± SD (n)	LS mean change ± SE (n)	
		Cycle 3	Cycle 12
Global health status/HRQL	65.1 ± 22.9 (150)	7.8 ± 1.6 (122)**	11.1 ± 2.6 (43)**
Functional scales <sup>†</sup>			
Physical function	80.1 ± 22.8 (151)	1.1 ± 1.3 (124)	4.0 ± 2.1 (43)
Role function	75.8 ± 30.0 (151)	0.4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

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

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

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





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

### BEZPIECZEŃSTWO

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa CEM na podstawie doniesienia Rischin 2020, raportującego dane z najdłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.). Przedstawiono skumulowane dane dla trzech subpopulacji uwzględnionych w BADANIU 1540, tj. pacjentów mCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c., laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. oraz mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg.

Tabela 7. Wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa cemiplimabu raportowane w BADANIU 1540, TEAE raportowane u  $\geq 10\%$  populacji badania (Rischin 2020)

Punkt końcowy*	Populacja mCSCC + laCSCC (N=193) <sup>a§</sup>	
	Wszystkich stopni, n (%)	Stopnia $\geq 3$ , n (%)
Jakiegokolwiek zdarzenie	192 (99,5)	94 (48,7)
Zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia,	19 (9,8)	14/193 (7,3)
Najczęstsze zdarzenia:		
Zmęczenie	67 (34,7)	5 (2,6)
Biegunka	53 (27,5)	2 (1,0)
Nudności	46 (23,8)	0
Świąd	41 (21,2)	0
Wysypka	32 (16,6)	1 (0,5)
Kaszel	32 (16,6)	0
Ból stawów	28 (14,5)	1 (0,5)
Zaparcia	26 (13,5)	1 (0,5)
Wymioty	24 (12,4)	1 (0,5)
Rogowacenie słoneczne	23 (11,9)	0
Wysypka grudkowo-plamkowa	23 (11,9)	1 (0,5)
Anemia	22 (11,4)	8 (4,1)



Punkt końcowy*	Populacja mCSCC + laCSCC (N=193) <sup>a§</sup>	
	Wszystkich stopni, n (%)	Stopnia ≥3, n (%)
Niedoczynność tarczycy	22 (11,4)	0
Ból głowy	21 (10,9)	0
Infekcje górnych dróg oddechowych	20 (10,4)	0

\*liczba pacjentów, u których raportowano wystąpienie zdarzenia; a – data odcięcia: 20.10.2019, mediana okresu dla skumulowanej populacji 9,4 mies.; § abstrakt konferencyjny;  
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane; CEM – cemiplimab; NR – nie raportowano; TEAE – zdarzenia pojawiające się w trakcie leczenia

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

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) jakiegokolwiek stopnia raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), oraz nudności (23,8%), świąd (21,2%). TEAEs stopnia ≥3 raportowano u 94/193 (48,7%) pacjentów i najczęściej obejmowały one: nadciśnienie (4,7%, n=9), anemię (4,1%) oraz zapalenie tkanki łącznej (4,1%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 przerwano u 14/193 (7,3%) pacjentów.

Zapalenie płuc (2,6%, 5 pacjentów), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%, 3 pacj.), niedokrwistość (1,0%, 2 pacj.), zapalenie jelita grubego (1,0%, 2 pacj.) oraz biegunka (1,0%, 2 pacj.) stanowiły najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, określone jako związane ze stosowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAEs) (ogółem 33/193 (17,1%) pacjentów).

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

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

Ponadto, w ChPL Libtayo opisano, że działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 20,3% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,7%), stopnia 4 (1,2%) i stopnia 3 (6,3%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,1%), zapalenie płuc (3,7%), skórne działania niepożądane (2,0%), nadczynność tarczycy (1,9%) i zapalenie wątroby (1,9%). Działania niepożądane były ciężkie u 8,6% pacjentów i prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5,8% pacjentów. W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

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

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, którego opinię uzyskano podczas prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT422.62.2020/ OT.422.63.2020, wskazał na podstawie badania Migden 2020, iż „istnieje możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi u około 45% chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka płaskonabłonkowego (w tym – rak kolczystokomórkowy) skóry oraz uzyskania 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wynoszącego – odpowiednio – około 60% i około 90%”. Działania niepożądane w stopniu 3. lub bardziej nasilone wystąpiły u około 45% chorych. Tym samym ekspert uznał, iż „zachowana jest korzystna proporcja między korzyściami i ryzykiem”.

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

[OT.422.102.2020]

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

W dniu 05.10.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</b> <b>PTOK 2018</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w rakach skóry</b></p> <p>Zalecane postępowanie (SCC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne - wycięcie z oceną histopatologiczną marginesów chirurgicznych</li> <li>• Radioterapia. (przeciwwskazaniem do radioterapii jest m.in. wznowa po radioterapii)</li> <li>• Chemioterapia</li> </ul> <p>Nie ma danych dotyczących pacjentów z SCC (ang. squamous cell carcinoma, rak kolczystokomórkowy) w fazie rozsiewu, które potwierdzałyby jednoznacznie skuteczność chemioterapii z cisplatyną w monoterapii lub w kombinacji z 5-fluorouracylem, interferonem, kwasem cis-retinowym. Dostępne są doniesienia o potencjalnej skuteczności inhibitorów EGFR (cetuksymab, gefitynib), które wymagają jednak przeprowadzenia dalszych badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne</li> </ul> <p>W przypadku pacjentów z rakiem podstawnomórkowym lub SCC o zaawansowaniu regionalnym lub systemowym, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, należy rozważyć włączenie do udziału w badaniach klinicznych. Od kilkunastu lat pojawiają się bowiem pierwsze publikacje na temat skuteczności immunoterapii (inhibitorami PD-1) w przypadku zaawansowanych BCC lub SCC.</p>
	<p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</i></p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</b> <b>PTD 2019</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b>Rak kolczystokomórkowy skóry i rak z komórek Merkla. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne</b></p> <p><u>Proponowane postępowanie terapeutyczne w przypadku raka kolczystokomórkowego skóry (na podstawie ryciny 3 wytycznych):</u></p> <p>Zmiany niskiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chirurgiczne (jeśli możliwe do przeprowadzenia)</li> <li>• jeśli chirurgiczne niemożliwe do przeprowadzenia:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia,</li> <li>○ krioterapia/kriochirurgia,</li> <li>○ 5-fluorouracyl,</li> <li>○ imikwimod,</li> <li>○ metoda fotodynamiczna</li> </ul> </li> </ul> <p>Zmiany wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgiczne (jeśli możliwe do przeprowadzenia)</li> <li>• jeśli chirurgiczne niemożliwe do przeprowadzenia:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia</li> <li>○ kwalifikacja do badań klinicznych</li> </ul> <p><u>Metody chirurgiczne</u>            Niezależnie od oceny ryzyka ewentualnego nawrotu chirurgia stanowi złoty standard leczenia SCC (z wyjątkiem zmian nieoperacyjnych). Metoda ta w większości przypadków SCC prowadzi do całkowitego wyleczenia.</p> <p><u>Radioterapia</u>            w sytuacjach, gdy operacja jest przeciwwskazana lub niemożliwa do przeprowadzenia. U pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby mimo stosowania RT, ponowne leczenie tą metodą nie jest wskazane.</p> <p><u>Leczenie ogólne</u>            Dowody potwierdzające skuteczność leczenia ogólnego klasycznymi cytostatykami w zaawansowanych postaciach SCC są ograniczone. Brakuje badań klinicznych III fazy, które potwierdziłyby skuteczność schematów opartych na cisplatynie, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z 5-FU, windezyną i interferonem.            Dane dotyczące potencjalnej skuteczności klasycznych cytostatyków oraz inhibitorów EGFR w leczeniu przerzutów SCC wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych z udziałem większej grupy pacjentów z SCC w fazie rozsiewu.            Trwają badania kliniczne nad skutecznością terapii z zastosowaniem przeciwciał anti-PD-1 (programmed cell death protein-1, receptor programowanej śmierci-1) u pacjentów z rozpoznaniem SCC o zaawansowaniu regionalnym i układowym (<b>cemiplimab</b>, pembrolizumab).</p> <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</i></p>
<p><b>European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, the European Organization of Research and Treatment of Cancer</b></p> <p><b>EDF/EADO/EORTC 2020</b></p> <p><b>(Europa)</b></p>	<p><u>Inwazyjny rak płaskonabłonkowy skóry – leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie systemowe           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunoterapia – inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego                U pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego ani do radioterapii zaleca się stosowanie w pierwszej linii przeciwciał anti-PD-1: <b>cemiplimab</b> (badanie I i II fazy), pembrolizumab (badanie I i II fazy – dostępne dane pochodzą z abstraktu) (poziom dowodów 2, siła zaleceń A; konsensus – 100%)</li> </ul> </li> </ul> <p>W wytycznych wskazano, iż cemiplimab jest obecnie jedynym zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu w Europie lekiem, podczas gdy pembrolizumab jest obecnie analizowany w ramach badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory EGFR            Cetuksymab może być stosowany u pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie uzyskali odpowiedzi lub u których występuje nietolerancja na immunochemioterapię. Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią jest opcją preferowaną w porównaniu z cetuksymabem stosowanym w monoterapii. (poziom dowodów 3, siła zaleceń C; konsensus – 80%)</li> <li>○ Chemioterapia            Chemioterapia może być stosowana u pacjentów po niepowodzeniu lub z brakiem tolerancji immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał anti-PD1. Chemioterapia oparta na związkach platyny stanowi opcję preferowaną. Chemioterapia jest bardziej efektywna w połączeniu z inhibitorami EGFR lub radioterapią. (poziom dowodów 3-4, siła zaleceń C; konsensus – 90%)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najlepsze leczenie wspomagające            Przed wprowadzeniem na rynek przeciwciał anti-PD-1 wszystkie terapie stosowane w zaawansowanym raku kolczystokomórkowym miały charakter paliatywny. W celu poprawy ogólnej jakości życia pacjentów w ramach terapii paliatywnej należy wziąć pod uwagę stan odżywienia pacjenta, aspekty psychologiczne, socjalne i potrzeby egzystencjalne. Leczenie wspomagające pacjentów z nowotworem skóry uwzględnia redukcję objawów, zapobieganie/leczenie zakażeń, kontrolę krwawień i odpowiednią terapię bólu. (poziom dowodów 2, siła zaleceń B; konsensus – 95%)</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u>            2 – Badania randomizowane lub badania obserwacyjne z wyraźnym efektem            3 – Badania nierandomizowane/ badania follow-up            4 – Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne, badania z historyczną grupą kontrolną</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u>            A – Silna rekomendacja            B – Rekomenduje się            C – Słaba rekomendacja</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2020 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka kolczystokomórkowego skóry</b></p> <p>Terapia systemowa miejscowego nawrotu lub odległych przerzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>cemiplimab</b> (preferowany) jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia operacji / radioterapii</li> <li>○ pembrolizumab (preferowany) jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia operacji / radioterapii</li> <li>○ udział w badaniu klinicznym</li> <li>○ jeśli pacjenta nie można zakwalifikować do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych lub badania klinicznego <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna ± fluorouracyl</li> <li>▪ inhibitory EGFR (np.: cetuksymab)</li> <li>▪ karboplatyna (kategoria 2b)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Sama terapia ogólnoustrojowa, do rozważenia w skomplikowanych przypadkach miejscowo zaawansowanej choroby, w których niemożliwe jest leczenie operacyjne i radioterapią: <b>cemiplimab</b> (preferowany).</p>
	<p><b>Siła dowodów:</b></p> <p>Wszystkie rekomendacje są poziomu 2A chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>
<p>SCC – ang. squamous cell carcinoma, rak kolczystokomórkowy; PD-1 – ang. programmed cell death protein-1, receptor programowanej śmierci-1; EGFR – ang. epidermal growth factor receptor, receptor naskórkowego czynnika wzrostu</p>	

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

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

W wytycznych NCCN 2020 jako opcje preferowane w raku przerzutowym lub nawrotowym, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii, wskazywane są cemiplimab i pembrolizumab.

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

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

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

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

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label.



### **Efektywność kliniczna technologii alternatywnej na podstawie opracowania OT.422.102.2020**

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

#### **CARSKIN (Maubec 2019, NCT02883556)**

W abstrakcie konferencyjnym Maubec 2019 zaprezentowano wyniki wieloośrodkowego badania II fazy, w którym stosowano pembrolizumab w monoterapii jako pierwszą linię leczenia pacjentów z nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym skóry (zarówno lokalnie zaawansowany, jak i przerzutowy) (ECOG  $\leq$ 1). W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie (RR) i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego przez 24 mies. podawanego dożylnie w dawce 200 mg co 3 tyg. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła odpowiedź na leczenie (RR) oceniana w 15 tyg. leczenia z zastosowaniem kryteriów RECIST v1.1 przez niezależny komitet na podstawie wyników tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

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

Odpowiedź na leczenie (RR) w 15 tyg. wystąpiła u 38,5% (95% CI: 24; 55%) pacjentów z populacji ITT – u 2 pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita, a u 13 częściowa. Najlepsza odpowiedź na leczenie obejmowała 3 przypadki odpowiedzi całkowitej i 12 przypadków wystąpienia częściowej odpowiedzi. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby w 15 tyg. wyniósł 51% (20/39 przy uwzględnieniu pacjentów z chorobą stabilną). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 8,4 mies. W badaniu nie osiągnięto mediany OS. U żadnego z pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie nie doszło do progresji choroby, włączając 2 pacjentów, którzy przerwali leczenie w okresie 6-12 mies. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 67% pacjentów, a 10% pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu TRAE. U 8% pacjentów wystąpiły ciężkie TRAE (u 3 pacjentów wystąpiła cholestaza, u 3 zapalenie jelit, u 1 zgon z powodu nawrotu raka głowy i szyi niezwiązanego z badaniem).

#### **KEYNOTE-629 (Grob 2019)**

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

Spośród 105 pacjentów włączonych do badania 76,2% stanowili mężczyźni. Mediana wieku pacjentów wyniosła 72 lata, 86,7% otrzymywała  $\geq$  1 linię wcześniejszego leczenia ogólnego, natomiast 74,3% pacjentów przeszło radioterapię. W momencie odcięcia danych (8 kwietnia 2019 r.) mediana trwania okresu obserwacji wyniosła 9,5 mies. (zakres 0,4 – 16,3 mies.).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34,3% (95% CI: 25,3; 44,2). Czterech pacjentów (3,8%) uzyskało odpowiedź całkowitą (95% CI: 25,3; 44,2), a 32 (30,5%) odpowiedź częściową (95% CI: 21,9; 40,2). Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres w miesiącach: 2,7; 13,1+). Spośród 36 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie 31 pacjentów było poddanych obserwacji przez okres co najmniej 6 mies., natomiast 7 przez okres co najmniej 12 mies. od uzyskania odpowiedzi. U dwudziestu pięciu pacjentów z pierwszej grupy i 1 pacjenta z drugiej grupy odpowiedź na leczenie występowała odpowiednio  $>6$  mies. i  $> 12$  mies. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby (CR+PR+SD  $\geq$  12 tyg.) wyniósł 52,4% (95% CI: 42,4; 62,2). Mediana PFS wyniosła 6,9 mies. (95% CI: 3,1; 8,5); Odsetek pacjentów z 12 miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby wyniósł 32,4%. Mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 10,7 mies.; nie osiągnięto). Odsetek 12-



miesięcznych przeżyć wyniósł 60,3%. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 70 (66,7%) pacjentów. U 6 (5,7%) pacjentów wystąpiły TRAE 3-5 stopnia. Jeden pacjent zmarł z powodu związanej z leczeniem neuropatii nerwów czaszkowych. Najczęstszymi TRAE w badaniu były: świąd (14,3%), astenia (13,3%) i słabość (12,4%).

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Koszt stosowania leku Libtayo oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ. Produkt leczniczy Libtayo nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktów leczniczych Libtayo oraz Keytruda**

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
<b>Libtayo (cemiplimab)</b>		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ (netto) ██████ (brutto) <sup>A</sup>	██████ (netto) /: ██████ (brutto) <sup>A</sup>
<b>Keytruda (pembrolizumab)</b>		
według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.	16 251,42 <sup>B</sup>	162 514,17 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████ zł brutto (██████ zł netto).

Dodatkowo warto zauważyć, iż w zleceniach MZ na podstawie których przygotowano opracowania nr OT.422.54.2020, OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020, OT.422.102.2020 cena netto jednego opakowania produktu Libtayo wynosiła od ok. ██████ do ██████ zł, a koszt brutto 3 mies. terapii wynosił od ok. ██████ do ██████ zł.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest pembrolizumab. Koszt jednego opakowania leku Keytruda (pembrolizumab) zawierającego jedną fiolkę roztworu do infuzji, 25 mg/ml (1 fiol. 4 ml), na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. wynosi 16 251,42 PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (na podstawie badań CARSKIN i KEYNOTE-629) wyniesie ok. 162,5 tys. PLN brutto. Tym samym koszt terapii cemiplimabem jest ██████ niż koszt terapii pembrolizumabem.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące obowiązującego RSS.

Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Libtayo we leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry w ramach programu lekowego (BIP 201/2020). We wniosku otrzymanym z MZ dla tej technologii wskazano ██████ koszt (cena zbytu netto za opakowanie ██████ zł, ██████) niż ten w niniejszym wniosku dla ocenianej technologii lekowej.

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

Zgodnie informacjami przedstawionymi w rozdziale 2. według danych KRN w 2017 r. w Polsce na raka skóry ICD-10 C44 zachorowało 13 478 pacjentów (6 453 pacjentów stanowili mężczyźni, a 7 025 pacjentów stanowiły kobiety). Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 - 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. W obrębie głowy i szyi zlokalizowanych jest 80% raków skóry, pozostałe 20% występuje na kończynach i tułowiu.

Z powodu braku szczegółowych danych o odsetku występowania raka płaskonabłonkowego w obrębie skóry małżowiny usznej, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL w populacji wnioskowanej oznaczonej kodem ICD10: C44.2. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

Guminski 2019	Guminski AD, et al., 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. Journal of Clinical Oncology (poster). Conference: 2019 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2019. Date of Publication: May 2019
Migden 2018	Migden MR et al., PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous N Engl J Med. 2018;379:341–3
Migden 2020	Migden MR, et al. Health-related quality of life (HRQL) in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) treated with cemiplimab: Post hoc exploratory analyses of a phase II clinical trial. Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 10033-10033
Migden 2020a	Migden MR, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2020; Published Online January 14, 2020 <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4">https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4</a>
Rischin 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
Rischin 2020a	Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al., Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing, Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000775.
Rischin 2019	Rischin, D. et al., Phase II study of 2 dosing regimens of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC), Annals of Oncology, Volume 30, v536 - v537

### Rekomendacje kliniczne

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

### Pozostałe publikacje

ChPL Libtayo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 07.08.2020)
CARSKIN	Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al., Pembrolizumab as first-line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Phase 2 results from CARSKIN. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 9547-9547, <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9547">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9547</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02883556">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02883556</a>
KEYNOTE-629	Grob JJ, Mendoza RG, Basset-Seguín N, et al., Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC): Efficacy and Safety Results From the Phase 2 KEYNOTE-629 Study, Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284424">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284424</a>
OT.422.54.2020 OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020	„Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5); rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4)”, data ukończenia: 10.06.2020 r.
OT.422.102.2020	„Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7)”. Data ukończenia 09.09.2020 r.

111/2020 BIP	ORP 142/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/111/ORP/U_24_178_200615_o_142_Libtayo_cemiplimab_rak_skory_RDTL.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/111/ORP/U_24_178_200615_o_142_Libtayo_cemiplimab_rak_skory_RDTL.pdf</a>
	OPA 67/2020	Opinia nr 67/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/111/REK/Rdtl_67_2020_Libtayo_C44.5_MKP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/111/REK/Rdtl_67_2020_Libtayo_C44.5_MKP.pdf</a> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6749-111-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6749-111-2020-zlc</a>
114/2020 BIP	ORP 141/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/114/ORP/U_24_177_200615_o_141_Libtayo_cemiplimab_rak_skory_glowy_RDTL.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/114/ORP/U_24_177_200615_o_141_Libtayo_cemiplimab_rak_skory_glowy_RDTL.pdf</a>
	OPA 66/2020	Opinia nr 66/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/114/REK/Rdtl_66_2020_Libtayo_C44.4_MKP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/114/REK/Rdtl_66_2020_Libtayo_C44.4_MKP.pdf</a> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6755-114-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6755-114-2020-zlc</a>
124/2020 BIP	ORP 150/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 150/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/124/ORP/u_25_186_200622_o_150_libtayo_cemiplimab_rdtl.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/124/ORP/u_25_186_200622_o_150_libtayo_cemiplimab_rdtl.pdf</a>
	OPA 73/2020	Opinia nr 73/2020 z dnia 25 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/124/REK/Rdtl_73_2020_Libtayo_C44.3C44.4_MKP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/124/REK/Rdtl_73_2020_Libtayo_C44.3C44.4_MKP.pdf</a> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6776-124-2020-z">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6776-124-2020-z</a>
125/2020 BIP	ORP 151.2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 151/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/125/ORP/u_25_187_200622_o_151_libtayo_cemiplimab_rdtl.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/125/ORP/u_25_187_200622_o_151_libtayo_cemiplimab_rdtl.pdf</a>
	OPA 74/2020	Opinia nr 74/2020 z dnia 25 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności 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 <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/125/REK/Rdtl_74_2020_Libtayo_C44.4_MKP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/125/REK/Rdtl_74_2020_Libtayo_C44.4_MKP.pdf</a> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6778-125-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6778-125-2020-zlc</a>
191/2020 BIP	ORP 226/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 226/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD-10: C44.7) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/191/ORP/U_37_295_14092020_o_226_Libtayo_cemiplimab_RDTL_zacz.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/191/ORP/U_37_295_14092020_o_226_Libtayo_cemiplimab_RDTL_zacz.pdf</a>

---

Opinia 112/2020	Opinia nr 112/2020 z dnia 18 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/191/REK/112_2020_Libtay.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/191/REK/112_2020_Libtay.pdf</a> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6923-191-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6923-191-2020-zlc</a>
201/2020 AWA BIP	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6943-201-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6943-201-2020-zlc</a>
224/2020 BIP	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6991-225-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6991-225-2020-zlc</a>



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 06.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search: (((squamous cell carcinoma) OR (squamous cell carcinoma[MeSH Terms])) OR (((carcinoma) AND (cell)) AND (squamous))) OR (SCC) AND (((cemiplimab) OR (I btayo)) OR ((cemiplimab[Supplementary Concept]) OR (I btayo[Supplementary Concept])))	57
#9	Search: (((squamous cell carcinoma) OR (squamous cell carcinoma[MeSH Terms])) OR (((carcinoma) AND (cell)) AND (squamous))) OR (SCC)	181,668
#8	Search: SCC	21,990
#7	Search: (((carcinoma)) AND (cell)) AND (squamous)	174,754
#6	Search: squamous cell carcinoma[MeSH Terms]	133,471
#5	Search: squamous cell carcinoma	169,979
#4	Search: ((cemiplimab) OR (I btayo)) OR ((cemiplimab[Supplementary Concept]) OR (Ibtayo[Supplementary Concept]))	88
#3	Search: (cemiplimab[Supplementary Concept]) OR (I btayo[Supplementary Concept])	17
#2	Search: I btayo	88
#1	Search: cemiplimab	88