



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Libtayo (cemiplimab)
we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego
(podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy)
(ICD-10: C44.9)

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

Nr: OT.422.123.2020

Data ukończenia: 14.10.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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 Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: „dane osobowe” (lub „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: „osoba fizyczna” (lub „nie dotyczy”).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCC	Rak podstawnocomórkowy (ang. basal cell carcinoma)
CSCC	Rak kolczystkomórkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
GCP	Dobra Praktyka Kliniczna (ang. Good Clinical Practice)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
laBCC	Miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy (ang. local advanced basal cell carcinoma)
laCSCC	Miejscowo zaawansowany rak płaskonabłonkowy skóry (ang. locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
mBCC	Przerzutowy rak podstawnocomórkowy (ang. metastatic basal cell carcinoma)
mCSCC	Przerzutowy rak płaskonabłonkowy skóry (ang. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMSC	Nieczerniakowy nowotwór skóry (ang. non-melanoma skin cancer)
PE	Cisplatyna z etopozydem
PF	Cisplatyna, 5-fluorouracyl
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SCC	Rak Płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
TEAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	24
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	25
6. Konkurencyjność cenowa	31
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8. Piśmiennictwo	33
9. Załączniki.....	34
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	34

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.09.2020 r., znak PLD.4530.2768.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.09.2020 r.), 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 skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia MZ wskazano, iż *leczenie rozpoczęto u pacjenta w 2011 roku. W roku 2017, na podstawie badań immunohistochemicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego. Nowotwór zlokalizowany jest w obszarze lewego dołu pachowego. Pacjent nie zakwalifikował się do programu leczenia wismodegibem.*

Dotychczasowy przebieg leczenia pacjenta poniżej:

- *radioterapia 30 Gy/10fr oraz chemioterapia PF do czerwca 2011 r. – progresja w płucach*
- *chemioterapia 6x PE do grudnia 2012 r. – progresja w płucach*
- *chemioterapia 6x PF do kwietnia 2014 r. – progresja*
- *paklitaksel w okresie od grudnia 2014 do kwietnia 2015 r., progresja w 2017 r.*
- *radioterapia 20 Gy/5fr w lipcu 2018 r.*
- *paklitaksel w okresie od maja do października 2019 r.*
- *radioterapia 20 Gy/5fr w lutym 2020 r.*
- *aktualnie dalsza progresja.*

Problem zdrowotny

Rak płaskonabłonkowy (rak kolczystokomórkowy, ang. carcinoma spinocellulare, carcinoma planoepitheliale, spinioma, squamous cell carcinoma, SCC) wywodzi się z komórek keratynizujących naskórka, a rak podstawnokomórkowy (ang. basal cell carcinoma, BCC) wywodzi się z podstawnych komórek nabłonka mieszka włosowego okolicy wybruszenia włosów anagenowych, komórek macierzy włosa lub pluripotencjalnych komórek naskórka.

Występuje także mieszany rak podstawnokomórkowy. W obrębie tego samego ogniska występuje utkanie różnych nowotworów skóry. Oprócz raka podstawnokomórkowego mogą pojawić się komórki raka płaskonabłonkowego lub raka kolczystokomórkowego. Jest to podtyp o zwiększonej agresywności nowotworowej.

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 podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, SCC) stanowią łącznie nawet 99% wszystkich nieczerniakowych nowotworów skóry, przy czym BCC jest rozpoznawany 3–5 razy częściej niż SCC.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Brak jest opinii ekspertów odnośnie raka skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9).

Eksperti kliniczni (prof. Krzakowski - Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej i dr Bal - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) ankietowani przez Agencję na potrzeby opracowania OT.422.54.56.63.2020 (cemiplimab we wskazaniu nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry (SCC) w innych lokalizacjach (ICD-10: C44.3, C44.4, C44.5)) jako skutki następstw zaawansowanej choroby nowotworowej wymienili: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.

Brak jest opinii ekspertów odnośnie raka skóry typu podstawnokomórkowego (BCC).

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazie PubMed nie zidentyfikowano badań dot. leczenia raka mieszanego (BCC/SCC) cemiplimabem.

Skuteczność produktu Libtayo - rak płaskonabłonkowy / rak kolczystokomórkowy (SCC)

W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie II fazy (badanie rejestracyjne) – R2810-ONC-1540 dot. oceny skuteczności cemiplimabu w przerzutowym raku kolczystokomórkowym skóry (mCSCC). W niniejszym raporcie uwzględniano przede wszystkim wyniki dla jednej z grup badania – pacjenci z chorobą w stadium przerzutowym: przerzuty odległe i przerzuty do węzłów chłonnych, którzy otrzymywali cemiplimab w dawce 350 mg iv co 3 tyg. (dawkowanie zgodne z tym wskazanym w zleceniu MZ).

W publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a Rischin (wyniki dla daty odcięcia 20.09.2018 r.) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. 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). 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 (DOR) 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 ≥ 16 tygodni) wyniósł 57,1% (95% CI: 43,2; 70,3).

W abstrakcie konferencyjnym Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W doniesieniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących OS i PFS u pacjentów z przerzutowym CSCC. Podano natomiast skumulowane oszacowania dla trzech subpopulacji uwzględnionych w badaniu R2810-ONC-1540, tj. pacjentów (1) mCSCC otrzymujących CEM w dawce 3 mg/kg m.c., (2) laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. oraz (3) mCSCC - CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 10,3; 24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1%; 79,2%) i 44,2% (95% CI, 36,1%; 52,1%). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 43% (95% CI: 29,7; 56,8). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 9/56 (16%) i 15/56 (27%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 14/56 pacjentów (25%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 2,1-4,2). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 57,1% pacjentów (95% CI: 43,2; 70,3).

W abstrakcie konferencyjnym Migden 2020 przedstawiono wyniki analizy post-hoc dotyczącej zmiany jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu R2810-ONC-1540. W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30. Wyniki raportowane na początku badania (ang. baseline) porównano z wynikami uzyskanymi w 3. i 12. cyklu leczenia.

Zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana w stosunku do wartości początkowej o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu. Raportowana w 3. cyklu istotna poprawa (różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wynosiła -11,5 pkt, $p < 0,0001$) utrzymywała się podczas trwania leczenia (LSM w 12. cyklu: -14,3 pkt, $p < 0,0001$). W 3. cyklu obserwowano także IS poprawę jakości życia w zakresie 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. Z wyjątkiem IS pogorszenia jakości życia w zakresie występowania biegunki w 3. cyklu. Wyniki dla pozostałych domen/objawów pozostały stabilne w stosunku do wartości początkowej. Istotną statystycznie poprawę w 3. i 12. cyklu leczenia odnotowano dla średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w obszarze funkcjonowania społecznego i emocjonalnego.

Skuteczność produktu Libtayo - rak podstawnokomórkowy (BCC)

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono informację o trwającym badaniu II fazy (badanie NCT03132636) oceniającym skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC, u których stwierdzono progresję po leczeniu inhibitorem szlaku Hedgehog, lub którzy nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Planowany czas zakończenia badania to maj 2022 r.

Jedynie informacje dotyczące wyników badania odnaleziono w opublikowanej w maju 2020 r. notatce prasowej (Sanofi 2020) - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) zanotowano u 29% pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym i u 21% pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym. Natomiast trwała kontrola choroby została osiągnięta u 60% pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym i 46% pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym.

Bezpieczeństwo produktu Libtayo - rak płaskonabłonkowy / rak kolczystokomórkowy (SCC)

W publikacji pełnotekstowej Rischin 2020a (wyniki dla daty odcięcia 20.09.2018 r.) przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa u pacjentów z mCSCC, leczonych CEM w dawce 3 mg/kg mc i dawce 350 mg/3 tyg.

U pacjentów stosujących CEM w dawce 350 mg/3 tyg. do momentu odcięcia danych odnotowano wystąpienie jednego zgonu (1/56, 1,8%), dla którego jako przyczynę wskazano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych obserwowano u 54/56 (96,4%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należały: biegunka (17,9%), zmęczenie (28,6%) oraz nudności (17,9%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 22/56 (39%) pacjentów, najczęściej obserwowano anemię. Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 3/56 (5,4%) pacjentów.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc należały: biegunka (28,8%), zmęczenie (25,4%) oraz nudności (23,7%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które odnotowano u więcej niż jednego pacjenta to: zapalenie tkanki łącznej (6,8%), zapalenie płuc - pneumonitis (5,1%), anemia (3,4%), duszność (3,4%), hiperkalcemia (3,4%), nowy pierwotny CSCC (3,4%), wysięk opłucnowy (3,4%) oraz zapalenie płuc (3,4%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 6/59 (10,2%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane określone jako związane ze stosowanym leczeniem (TEAE) notowano ogółem u 46/59 (78,0%) pacjentów. TEAE ≥ 3 stopnia obserwowano u 9/56 pacjentów, w tym: zapalenie płuc - pneumonitis (5,1%), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), zapalenie jelita grubego, stan splątania, obniżenie poziomu limfocytów, biegunka, wrzód dwunastnicy, zapalenie przełyku, zapalenie przysadki, ból szyi, zapalenie stawów oraz krwawienie jelita cienkiego (raportowane u pojedynczych pacjentów (1,7%). Nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji (we wcześniejszym okresie AE prowadzące do zgonu raportowano u 3 pacjentów).

W abstrakcie konferencyjnym Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.) przedstawiono wyniki dla całkowitej populacji objętej badaniem: pacjenci mCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg mc., laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg/2 tyg. oraz mCSCC – CEM w dawce 350 mg/3 tyg. Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), oraz nudności (23,8%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 raportowano u 94/193 (48,7%) pacjentów i najczęściej obejmowały one: nadciśnienie (4,7%), anemię (4,1%) oraz zapalenie tkanki łącznej (4,1%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 14/193 (7,3%) pacjentów. Zapalenie płuc (2,6%), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie jelita grubego (1,0%) oraz biegunka (1,0%) stanowiły najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, określone jako związane ze stosowanym leczeniem (ogółem 33/193 (17,1%) pacjentów). Nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem szerszym (rak podstawnkomórkowy / płaskonabłonkowy) niż wskazanie zarejestrowane (rak płaskonabłonkowy), przedstawiono ocenę ryzyka EMA przeprowadzoną na etapie rejestracji dla wskazania rak płaskonabłonkowy skóry.

Rak płaskonabłonkowy - 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. Krzakowski, którego opinię uzyskano podczas prac nad raportem OT.422.54.2020/OT.422. 562020/OT422.62.2020/ OT.422.63.2020 (cemiplimab we wskazaniu nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry (SCC) w innych lokalizacjach (ICD-10: C44.3, C44.4, C44.5)), 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”.

Dr Bal 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.

Rak podstawnokomórkowy - Brak danych.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych (otrzymane podczas pracy nad zleceniami dot. stosowania cemiplimabu w płaskonabłonkowym raku skóry w innych lokalizacjach) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych).

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii cemiplimabem (produkt Libtayo) uwzględniając cenę na podstawie zlecenia MZ wynosi ████████ PLN brutto.

Koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem (produkt Keytruda) przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (na podstawie badań CARSKIN i KEYNOTE-629) oraz ceny na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. wyniesie ok. 163 tys. PLN brutto.

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

Ze względu na brak danych niemożliwe jest oszacowanie wielkości populacji docelowej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.09.2020 r., znak PLD.4530.2768.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.09.2020 r.), 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 skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia MZ wskazano, iż *leczenie rozpoczęto u pacjenta w 2011 roku. W roku 2017, na podstawie badań immunohistochemicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego. Nowotwór zlokalizowany jest w obszarze lewego dołu pachowego. Pacjent nie zakwalifikował się do programu leczenia wismodegibem.*

Dotychczasowy przebieg leczenia pacjenta poniżej:

- „radioterapia 30 Gy/10fr oraz chemioterapia PF do czerwca 2011 r. – progresja w płucach
- chemioterapia 6x PE do grudnia 2012 r. – progresja w płucach
- chemioterapia 6x PF do kwietnia 2014 r. – progresja
- paklitaksel w okresie od grudnia 2014 do kwietnia 2015 r., progresja w 2017 r.
- radioterapia 20 Gy/5fr w lipcu 2018 r.
- paklitaksel w okresie od maja do października 2019 r.
- radioterapia 20 Gy/5fr w lutym 2020 r.
- aktualnie dalsza progresja”.

Ponadto pismem z dnia 13.10.2020 r., znak PLD.4530.2768.2020.3.AK, Ministerstwo Zdrowia, na prośbę Agencji, doprecyzowało zlecenie PLD.4530.2768.2020.1.AK z dnia 21.09.2020 r. dot. leku Libtayo:

„We wniosku będącym podstawą przygotowania przedmiotowego zlecenia nie zawarto informacji o udziale raka płaskonabłonkowego. W przedmiotowym wniosku podano jedynie informacje o dwukrotnym potwierdzeniu rozpoznania (pierwszy raz w badaniu EBUS – pacjent ze zmianami przerzutowymi w płucach, drugi raz – w badaniach immunohistochemicznych).

Z powodu współistnienia dwóch typów nowotworu (tj. płaskonabłonkowego oraz podstawnokomórkowego) pacjent nie został zakwalifikowany do programu lekowego z zastosowaniem wismodegibu.”

Niniejszy produkt leczniczy był dotychczas przedmiotem oceny Agencji pięciokrotnie w 2020 r.:

- w raku płaskonabłonkowym skóry (ICD-10: C44.7 - skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 226/2020 z dnia 14 września 2020 r.) i Agencji (nr 112/2020 z dnia 17 września 2020 r.)
- w raku płaskonabłonkowym skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: 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 (ICD-10: 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 (ICD-10: 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 (ICD-10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 151/2020 z dnia 22 czerwca 2020 r.) i Agencji (nr 74/2020 z dnia 25 czerwca 2020 r.)

Obecnie w Agencji produkt Libtayo podlega ocenie w ramach programu lekowego (BIP 201/2020¹).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak podstawnocomórkowy (ang. basal cell carcinoma, BCC) wywodzi się z podstawnych komórek nabłonka mieszkka włosowego okolicy wyrzuszenia włosów anagenowych, komórek macierzy włosa lub pluripotencjalnych komórek naskórka. Jest najczęstszym rakiem skóry, a także najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u ludzi rasy białej. Charakteryzuje się zazwyczaj wolnym przebiegiem, miejscową złośliwością i niską śmiertelnością. Może niekiedy prowadzić do znacznych destrukcji otaczających tkanek i narządów, naciekania i deformacji chrząstek, a nawet kości. BCC cechuje się niewielkim ryzykiem tworzenia przerzutów (ok. 0,0028-0,5% przypadków).

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

Występuje także mieszany rak podstawnocomórkowy. W obrębie tego samego ogniska występuje utkanie różnych nowotworów skóry. Oprócz raka podstawnocomórkowego mogą pojawić się komórki raka płaskonabłonkowego lub raka kolczystokomórkowego. Jest to podtyp o zwiększonej agresywności nowotworowej.

Źródło: PTD 2019

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.

Brak jest danych na temat występowania raka o płaskonabłonkowego/podstawnocomórkowego.

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 podstawnocomórkowy i rak płaskonabłonkowy (SCC) stanowią łącznie nawet 99% wszystkich nieczerniakowych raków skóry (NMSC), przy czym BCC jest rozpoznawany 3–5 razy częściej niż SCC.

Źródło: PTD 2019, PTOK 2018, KRN <http://onkologia.org.pl>

¹ Libtayo, cemiplimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329 w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6943-201-2020-zlc>

Rokowanie

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

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

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

Źródło: KRN <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-skory/>, EDF/EADO/EORTC 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 Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry (SCC) w innych lokalizacjach (ICD-10: C44.3, C44.4, C44.5).

Brak jest opinii ekspertów odnośnie raka skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy (BCC) / płaskonabłonkowy (SCC)) (ICD10: C44.9).

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
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

Źródło: opracowanie AOTMiT OT.422.54.2020 / OT.422.56.2020 / OT.422.62.2020 / OT. 422.63.2020, dotyczącym zleceń we wskazaniu nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry (SCC) w innych lokalizacjach (ICD-10: C44.3, C44.4, C44.5).

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

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 350 mg/7 ml
Wnioskowane wskazanie	Rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9)
Wskazania zarejestrowane	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym (ang. mCSCC) lub miejscowo zaawansowanym (laCSCC) rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii

Wnioskowane dawkowanie	350 mg co 3 tygodnie
Droga podania	Wlew dożylny
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: Zlecenie MZ, ChPL Libtayo (data ostatniej aktualizacji: 07.08.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>

Dopuszczenie warunkowe

„Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyść i ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.” [ChPL Libtayo]

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w populacji pacjentów z rakiem skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.09.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

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

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy, BCC / płaskonabłonkowy, SCC)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazie PubMed nie zidentyfikowano badań dot. leczenia raka mieszanego (BCC/SCC) cemiplimabem.

Rak płaskonabłonkowy / rak kolczystokomórkowy (SCC)

W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie II fazy (badanie rejestracyjne) – R2810-ONC-1540 dot. oceny skuteczności cemiplimabu w przerzutowym raku kolczystokomórkowym skóry (mCSCC) opisane w:

- 2 publikacjach pełnotekstowych: Migden 2018 (wyniki dla daty odcięcia 27.10.2017 r.), Rischin 2020a (wyniki dla daty odcięcia 20.09.2018 r.)

Odnaleziono także publikację Migden 2020a do badania R2810-ONC-1540, w której przedstawiono wyniki dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym CSCC (laCSCC), którzy otrzymywali cemiplimab w dawce 3 mg/kg m.c. iv co 2 tyg (pacjenci bez przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych). Natomiast pacjent, którego dotyczy zlecenie miał progresję w płucach. Z tego względu nie zaprezentowano wyników z powyższej publikacji w niniejszym raporcie.

- 4 abstraktach konferencyjnych: Rischin 2019 i Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.), Guminski 2019 oraz Migden 2020 (ocena jakości życia).

Odnaleziono także otwarte badanie 1 fazy (R2810-ONC-1423), którego celem była ocena bezpieczeństwa (oraz skuteczności) cemiplimabu u chorych z nowotworami litymi, w tym także z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowy. Z uwagi na fakt, że badanie R2810-ONC-1540 stanowi główne źródło danych, będące jednocześnie podstawą rejestracji cemiplimabu odstąpiono od przedstawiania wyników badania I fazy (R2810-ONC-1423).

W ramach przeglądu odnaleziono także 1 przegląd systematyczny **Corneli 2020**, w którym przedstawiono wyniki zawarte tylko w publikacji Migden 2018, dlatego też odstąpiono od opisu przeglądu w niniejszym raporcie.

Należy mieć także na uwadze fakt, iż u pacjenta, którego dotyczy zlecenie, zidentyfikowano raka skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy), natomiast ww. publikacje dotyczą leczenia raka płaskonabłonkowego.

Rak podstawnokomórkowy (BCC)

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono informację o trwającym badaniu II fazy (badanie NCT03132636) oceniającym skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC, u których stwierdzono progresję po leczeniu inhibitorem szlaku Hedgehog, lub którzy nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Planowany czas zakończenia badania to maj 2022 r. Jedyne informacje dotyczące wyników badania odnaleziono w opublikowanej w maju 2020 r. notatce prasowej (Sanofi 2020).

Tabela 5. Skrócona charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>R2810-ONC-1540 (NCT02760498)</p> <p>Źródło finansowania: Regenron Pharmaceuticals i Sanofi</p>	<p><u>Badanie II fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nierandomizowane - wieloośrodkowe (światowe) - populację podzielono na 5 grup (m.in. ze względu na dawkowanie: 3 mg/kg m.c. iv co 2 tyg. lub 350 mg iv co 3 tyg.), w niniejszym raporcie uwzględniono wyniki dla jednej grupy („grupa 3”): <p><u>Pacjenci z chorobą w stadium przerzutowym: przerzuty odległe i przerzuty do węzłów chłonnych – cemiplimab podawany w dawce 350 mg iv co 3 tyg.</u></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab – 350 mg iv podawany przez 30 minut co 3 tyg. (populacja z rakiem przerzutowym) <p><u>Mediana czasu trwania terapii (zakres):</u> <u>mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. – 54 tyg. lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub potwierdzonej progresji choroby.</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym skóry (ang. CSCC) z przerzutami odległymi lub do węzłów chłonnych, lub obydwoma rodzajami oraz pacjenci z lokalnie zaawansowaną chorobą • Stan sprawności według ECOG 0-1 • Odpowiednia funkcja narządów (nerek i wątroby) • Obecność przynajmniej jednej mierzalnej zmiany według RECIST wersja 1.1 • Przeciwwskazania do radioterapii i leczenia operacyjnego • Oczekiwana długość życia \geq 12 tyg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Przeszczepienie narządów • Obecność innych nowotworów, chyba że nowotwór był w fazie przedinwazyjnej lub uznano go za niezagrażający życiu (przykładowo rak podstawnokomórkowy) • Pacjenci z nowotworami krwi <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mCSCC – CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. N=56 <p>Analizę wyników przeprowadzono w populacji ITT.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy badanie II fazy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek odpowiedzi oceniany w niezależnym centralnym przeglądzie* wg kryteriów oceny odpowiedzi w nowotworach litych RECIST 1.1 dla skądów i kryteriów WHO dla zdjęć^A <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza • Czas trwania odpowiedzi na leczenie w niezależnym centralnym przeglądzie i w ocenie badacza – mierzony od czasu spełnienia kryteriów dla odpowiedzi całkowitej lub częściowej, którekolwiek nastąpiło pierwsze do czasu zaroportowania nawrotu lub progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny/ oceniano jedynie u pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią tj. odpowiedzią całkowitą lub częściową • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w niezależnym centralnym przeglądzie i w ocenie badacza mierzone od czasu włączenia do badania do pojawienia się nawrotu, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny • Przeżycie całkowite • Jakość życia – oceniana z zastosowaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – zmiana w

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			punktacji raportowanej przez pacjenta** • Toksyczność Analiza dodatkowa Czas trwania kontroli choroby oceniana jako stosunek pacjentów bez progresji choroby przez przynajmniej 105 dni

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

*Hipoteza 0 dla pierwszorzędnego punktu końcowego zakładała, iż dolna granica przedziału ufności dla ORR wykluczy wynik uzyskiwany przez historyczną grupę kontrolną, który nie był istotny klinicznie. Tym samym w badaniu R2810-ONC-1540 przyjęto, że jeśli dolny limit 95% przedziału ufności dla wyniku uzyskanego dla parametru ORR przekroczy 15% dla pacjentów z nowotworem przerzutowym, wynik będzie istotny klinicznie

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

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

Ograniczenia badań i analizy

- brak badań odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z rakiem skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy). Odnaleziono publikacje pełnotekstowe (dotyczące badania R2810-ONC-1540) odnoszą się do leczenia pacjentów wyłącznie z rakiem płaskonabłonkowym;
- nie odnaleziono badań dotyczących leczenia raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem. W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jedynie notatkę prasową dotyczącą leczenia cemiplimabem (II linia) pacjentów z rakiem podstawnokomórkowego w stadium zaawansowanym. Jednakże zawarte w notatce wyniki są zdawkowe i należy wziąć pod uwagę niską jakość doniesienia;
- brak wysokiej jakości randomizowanych badań z grupą kontrolną. Włączone do analizy badanie R2810-ONC-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 R2810-ONC-1540, liczebność podgrup pacjentów z mCSCC leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg. wynosiła 56 pacjentów;
- schemat dawkowania CEM wskazany w zleceniu MZ jest zgodny z dawką zalecaną w ChPL produktu Libtayo, tj. 350 mg co 3 tyg. Jednocześnie w badaniu R2810-ONC-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 R2810-ONC-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

Rak płaskonabłonkowy / rak kolczystokomórkowy (SCC) - badanie R2810-ONC-1540 (NCT02760498)

Poniżej przedstawiono ocenę skuteczności cemiplimabu (CEM) w przerzutowym raku kolczystokomórkowym skóry (mCSCC) opracowaną na podstawie wyników badania II fazy – R2810-ONC-1540. Przedstawiono wyniki dotyczące CEM stosowanego w dawce 350 mg co 3 tyg. (dawka wskazana w zleceniu MZ; odstąpiono od przedstawiania wyników dla dawki 3 mg/kg mc. co 2 tyg.).

Tabela 6. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności cemiplimabu w populacji mCSCC raportowanych w badaniu R2810-ONC-1540, w zależności od daty odcięcia danych

Punkt końcowy*		CEM 350 mg co 3 tyg. (N = 56)	
		Rischin 2020a [#] data odcięcia danych: 20.09.2018 r.	Rischin 2020 [§] data odcięcia danych: 11.10.2019 r.
Mediana okresu obserwacji (zakres), mies.		8,1 (0,6–14,1)	17,3 (0,6–26,3)
OS	mediana [mies.]	NO	NO
	K-M, ≥12 miesięcy, %, (95%CI)	76,1 (56,9; 87,6)	NR [§]
PFS	mediana (95%CI) [mies.]	10,4 (3,6; NE)	NR [§]
	K-M, ≥12 miesięcy, %, (95%CI)	47,4 (29,6; 63,3) [^]	
Odpowiedź na leczenie	ORR, % (95%CI) wg ICR	41,1 (28,1; 55,0) ^{^^}	42,9 (29,7; 56,8)
	CR, n/N (%)	3/56 (5,4)	9/56 (16,1)
	PR, n/N (%)	20/56 (36)	15/56 (26,8)
	SD, n/N (%)	8/56 (14)	10/56 (17,9)
	Nie CR/ nie progresja, n/N (%)	5/56 (9)	2/56 (3,6)
	PD, n/N (%)	14/56 (25)	34/56 (17,6)
	NE, n/N (%)	6/56 (11)	19/56 (19,8)
DOR	Mediana (95%CI) [mies.]	NO (NE, NE)	NR (NE, NE)
	Pacjenci z DOR ≥6 miesięcy, %	14/22 (64)	NR
	Pacjenci z DOR ≥12 miesięcy, %	0 [^]	NR
	K-M, 8 mies. DOR, % (95%CI)	95,0 (69,5; 99,3)	bd
	K-M, ≥12 mies. DOR, % (95%CI)	NE	91,7 (70,6; 97,8)
	K-M, ≥24 mies. DOR, % (95%CI)	NE	NE
Czas do uzyskania odp. na leczenie	Mediana (IQR) [mies.]	2,1 (2,0 – 8,3)	2,1 (2,1 – 4,2)
Kontrola choroby, % (95%CI)		64,3 (50,4; 76,6)	64,3 (50,4; 76,6)
Długotrwała kontrola choroby, % (95%CI) ^{^^}		57,1 (43,2; 70,3)	57,1 (43,2; 70,3)

*podano wyniki uzyskane w ocenie niezależnej komisji;

[#]publ kacja pełnotekstowa;

[§]abstrakt konferencyjny;

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

^ocena badacza 51,8 (38,0; 65,3)

^w doniesieniu nie przedstawiono odrębnych wyników dotyczących OS i PFS dla badanych grup. Skumulowane wyniki dla populacji całkowitej badania przedstawiono w dalszej części opracowania.

^definiowana jako brak progresji przez przynajmniej 105 dni

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

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych punktach czasowych analizy.

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

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

CEM: 350 mg co 3 tyg.

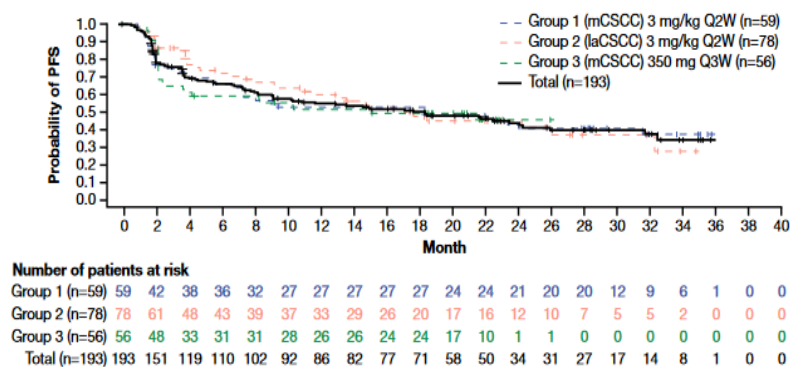
Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące (95% CI: 3,6; górna granica nie możliwa do oszacowania). Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów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

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

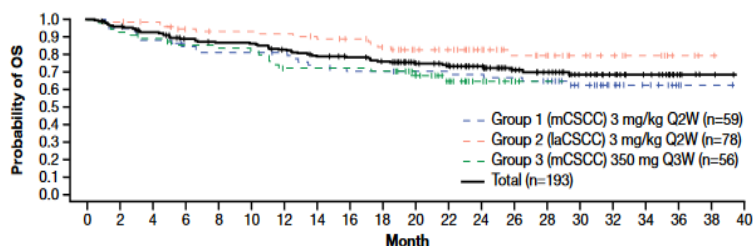
W ocenie niezależnej komisji, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych w żadnej z badanych grup. W doniesieniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących OS i PFS u pacjentów z przerzutowym CSCC.

Podano natomiast skumulowane oszacowania dla trzech subpopulacji uwzględnionych w badaniu R2810-ONC-1540, tj. pacjentów (1) mCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c., (2) laCSCC – CEM w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. oraz (3) mCSCC - CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 10,3; 24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1%; 79,2%) i 44,2% (95% CI, 36,1%; 52,1%).

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



Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie bez progresji choroby w badaniu R2810-ONC-1540 w populacji z przerzutowym kolczystokomórkowym rakiem skóry (źródło: Rishin 2020)



Number of patients at risk

Group 1 (n=59)	59	56	52	49	47	47	46	41	39	39	38	38	37	35	33	24	16	11	4	1	0
Group 2 (n=78)	78	76	73	67	65	65	64	62	59	54	44	41	33	25	22	15	12	8	3	1	0
Group 3 (n=56)	56	52	49	46	45	44	38	38	38	37	29	20	9	2	0	0	0	0	0	0	0
Total (n=193)	193	184	174	162	157	156	148	141	136	130	111	99	79	62	55	39	28	19	7	2	0

Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite w badaniu R2810-ONC-1540 w populacji z przerzutowym kolczystokomórkowym rakiem skóry (źródło: Rishin 2020)

Odpowiedź na leczenie

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

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 (DOR) 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 ≥ 16 tygodni) wyniósł 57,1% (95% CI: 43,2; 70,3).

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

CEM 350 mg co 3 tyg.

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 43% (95% CI: 29,7; 56,8). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 9/56 (16%) i 15/56 (27%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 14/56 pacjentów (25%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 2,1-4,2). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8).

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

Jakość życia

- **Migden 2020 (abstrakt konferencyjny)**

W abstrakcie Migden 2020 przedstawiono wyniki analizy post-hoc dotyczącej zmiany jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu R2810-ONC-1540. W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items). Oceny dokonywano na początku badania (ang. baseline) oraz każdego pierwszego dnia rozpoczynającego się cyklu leczenia. Wyniki raportowane na początku badania porównano z wynikami uzyskanymi w 3. i 12. cyklu leczenia.

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

W 3. cyklu obserwowano także IS poprawę jakości życia w zakresie występowanie bezsenności, utraty apetytu i zapań. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej. W 12. cyklu IS poprawę obserwowano również w domenach oceniających wpływ nudności i wymiotów na jakość życia. Z wyjątkiem IS pogorszenia jakości życia

w zakresie występowania biegunki w 3. cyklu. Wyniki dla pozostałych domen/objawów pozostały stabilne w stosunku do wartości początkowej.

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

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

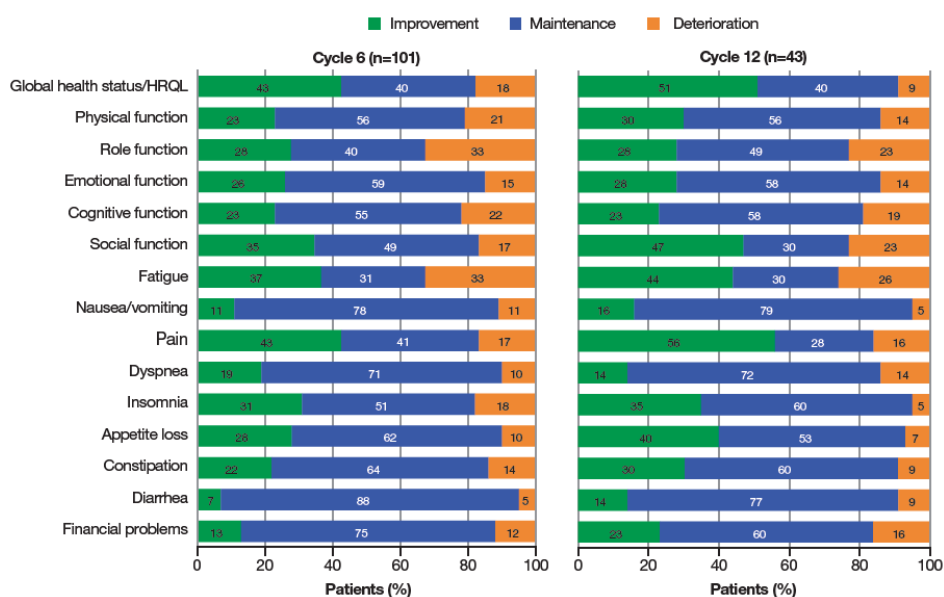
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

QLQ-C30 scale/item	Baseline, mean ± SD (n)	LS mean change ± SE (n)	
		Cycle 3	Cycle 12
Global health status/HRQL	65.1 ± 22.9 (150)	7.8 ± 1.6 (122)**	11.1 ± 2.6 (43)**
Functional scales [†]			
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 [‡]			
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. †Higher scores reflect better outcomes. ‡Lower scores reflect better outcomes.

Rysunek 3. 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 „responder analysis”. Zaobserwowano, iż do 6. cyklu leczenia u większości pacjentów wystąpiła stabilizacja lub istotna klinicznie poprawa jakości życia w zakresie objawów: bólu (83%), nudności/wymiotów (89%), biegunki (95%), zaparc (86%) i utraty apetytu (90%) oraz poprawa stanu pacjenta w skali funkcjonalnej (77–86%). U 91% pacjentów wykazano znaczącą klinicznie poprawę lub stabilność w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia/HRQL w 12. cyklu leczenia. Szczegóły prezentuje poniższy rysunek.



Rysunek 4. Wyniki oceny jakości życia – odsetek pacjentów raportujących zmiany w ocenie jakości życia w 6. i 12. cyklu leczenia, na podstawie abstraktu Migden 2020

Rak podstawnokomórkowy (BCC) - badanie NCT03132636

- **Sanofi 2020** (notatka prasowa)

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego przeprowadzonego w dniu 24.09.2020 r. zidentyfikowano notatkę prasową firmy Sanofi z dnia 5 maja 2020 r., dotyczącą wyników („topline data”) trwającego badania fazy 2 (NCT03132636) oceniającego skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC, u których stwierdzono progresję po leczeniu inhibitorem szlaku Hedgehog, lub którzy nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Wyniki przedstawione w ww. notatce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki badania NCT03132636 przedstawione w notatce prasowej

Punkt końcowy	Subpopulacja	
	laBCC (n=84)	mBCC (n=28)
ORR	29% (95%CI: 19%-40%)	21% (95% CI: 8%-41%)
DCR	60% (95% CI: 48%-70%)	46% (95% CI: 28%-66%)
DOR (przekraczający jeden rok, estymowany)	85%	83%

laBCC - miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy, mBCC - przerzutowy rak podstawnokomórkowy, DCR - wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź na leczenie lub stabilna choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy), ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi, DOR - czas trwania odpowiedzi

BEZPIECZEŃSTWO**Rak płaskonabłonkowy / rak kolczystokomórkowy (SCC) - badanie R2810-ONC-1540 (NCT02760498)**

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

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

Tabela 8. Wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa cemiplimabu raportowane w badaniu R2810-ONC-1540, w zależności od daty odcięcia danych oraz schematu dawkowania cemiplimabu

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

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

[#] publikacja pełnotekstowa; [§] abstrakt konferencyjny; [^] nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji; [%] w raporcie EPAR (data odcięcia danych 30.06.2018 r.) wskazano, iż zgon wystąpił u 8/56 (14,3%); ^{^^} w publikacji Rischin 2020a zaraportowano dodatkowo zgon 1 pacjenta – przyczyną zgonu był krwիակ tętnicy w guzie lewej nogi, mierzącego 12,5 cm – zgon nie był związany z leczeniem

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

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

CEM w dawce 3 mg/kg mc.

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

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

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

CEM w dawce 350 mg/3 tyg.

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

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

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

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), oraz nudności (23,8%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 raportowano u 94/193 (48,7%) pacjentów i najczęściej obejmowały one: nadciśnienie (4,7%), anemię (4,1%) oraz zapalenie tkanki łącznej (4,1%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 14/193 (7,3%) pacjentów.

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

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. Krzakowski ankietowany przez Agencję w ramach prac nad raportem OT.422.54.2020/ OT.422.56.2020/ OT.422.62.2020/ OT.422.63.2020 (cemiplimab we wskazaniu nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry (SCC) w innych lokalizacjach (ICD-10: C44.3, C44.4, C44.5)) przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „*możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi u około 45% chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka płaskonabłonkowego (w tym – rak kolczystokomórkowy) skóry oraz uzyskania 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wynoszącego – odpowiednio – około 60% i około 90% (badanie Migden 2020)*”. Prof. Bał wskazał, iż odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosi od 40 do 50%, a około połowa pacjentów przeżywa rok bez progresji choroby.

Brak jest natomiast danych od ekspertów klinicznych w odniesieniu do raka podstawnokomórkowego i raka mieszanego (płaskonabłonkowy/podstawnokomórkowy).

Informacje na podstawie ChPL

ChPL Libtayo - działania niepożądane

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

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN).

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

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

- Reakcje związane z infuzją

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

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Libtayo.

URPL

Na stronie URPL odnaleziono informację (zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych), iż dostępna jest nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, które zostały przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9-12 marca 2020 r.

W ChPL dla produktu Libtayo w sekcji „4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Działania niepożądane o podłożu immunologicznym” dodano informację, iż „w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń”.

W sekcji „Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym” dodano informację, iż „ Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc oraz należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym”.

<http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych>

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

EMA

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

Na spotkaniu, które odbyło się w dniach 9-12 marca 2020 r. wskazano na konieczność wprowadzenia zmian w informacji o produkcie Libtayo uwzględniając poniższe informacje:

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

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

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

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

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem szerszym (rak podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) niż wskazanie zarejestrowane (rak płaskonabłonkowy), przedstawiono ocenę ryzyka EMA przeprowadzoną na etapie rejestracji dla wskazania rak płaskonabłonkowy skóry.

Rak płaskonabłonkowy

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. Krzakowski, którego opinię uzyskano podczas prac nad raportem OT.422.54.2020/OT.422. 562020/ OT422.62.2020/ OT.422.63.2020 (cemiplimab we wskazaniu: nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry w innych lokalizacjach (ICD-10: C44.3, C44.4, C44.5)), 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 samy 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.

Rak podstawnokomórkowy

Brak danych.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 23.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej. Wyszukiwanie przeprowadzono zarówno w odniesieniu do leczenia raka płaskonabłonkowego jak i podstawnomórkowego. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <https://www.ptderm.pl>
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie:
 - European Association of Dermato Oncology (EADO) <https://www.eado.org/european-guidelines>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne.

Wyszukiwano jedynie dokumenty opublikowane po 2018 r., ze względu na fakt, iż produkt Libtayo został zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2018 r., a przez EMA w czerwcu 2019 r.

Odnaleziono wytyczne – 3 polskie: PTOK 2020, PTD 2019a, PTD 2019b, 2 europejskie: EDF/ EADO/EORTC 2020 i EDF/EADO/EORTC 2019. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Polska Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020</p>	<p><u>BCC</u> U pacjentów z genetyczną predyspozycją do rozwoju mnogich BCC (zespół Gorlina-Goltza), u pacjentów z BCC w fazie rozsiewu, a także u pacjentów z regionalnie zaawansowanym BCC, którzy wyczerpali możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, należy rozważyć leczenie wismodeg bem (drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku Hedgehog) (II, A).</p> <p><u>SCC</u> Badanie fazy I/II potwierdziło aktywność immunoterapii anti-PD-1 cemiplimabem w leczeniu chorych na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) SCC. Lek ten został zarejestrowany w 2019 roku 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 (II, A).</p> <p><u>Badania kliniczne</u> W przypadku pacjentów z BCC lub SCC o zaawansowaniu regionalnym lub systemowym, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, należy rozważyć włączenie do udziału w badaniach klinicznych. Obecnie trwa rekrutacja do badania klinicznego dla pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie leczenia inhibitorami ścieżki Hedgehog, w celu oceny skuteczności leczenia inhibitorami PD-1. Od kilku lat pojawiają się publikacje na temat skuteczności immunoterapii (inhibitorami PD-1) w przypadku zaawansowanych BCC lub SCC.</p> <p><u>Jakość naukowych dowodów</u> <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p style="text-align: center;">Polska Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2019</p>	<p><u>Rak kolczystokomórkowy skóry i rak z komórek Merkla. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ogólne <p>Dowody potwierdzające skuteczność leczenia ogólnego klasycznymi cytostatykami w zaawansowanych postaciach SCC są ograniczone. Brakuje badań klinicznych III fazy, które potwierdziłyby skuteczność</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>schematów opartych na cisplatynie, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z 5-FU, windezyną i interferonem.</p> <p>Dane dotyczące potencjalnej skuteczności klasycznych cytostatyków oraz inhibitorów EGFR w leczeniu przerzutów SCC wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych z udziałem większej grupy pacjentów z SCC w fazie rozsiewu.</p> <p>Trwają badania kliniczne nad skutecznością terapii z zastosowaniem przeciwciał anti-PD-1 (programmed cell death protein-1, receptor programowanej śmierci-1) u pacjentów z rozpoznaniem SCC o zaawansowaniu regionalnym i układowym (cemiplimab, pembrolizumab).</p> <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</i></p>
<p>Polska Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2019</p>	<p>Rak podstawniokomórkowy. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ogólne <p>Zarejestrowanie w Europie i USA wismodegib – pierwszego drobnocząsteczkowego inhibitora szlaku Hedgehog – stanowiło milowy krok w terapii pacjentów miejscowo zaawansowanym BCC (laBCC) i przerzutowym BCC (mBCC), u których wyczerpano lub nie ma możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, oraz u chorych z genetycznie uwarunkowanym zespołem Gorlina-Goltza. Wismodegib stosuje się doustnie w standardowej dawce 150 mg/dobę do momentu progresji lub toksyczności uniemożliwiającej kontynuację leczenia</p> <p>W badaniu klinicznym ERIVANCE, które było podstawą rejestracji wismodegibu, mediana czasu wolnego od progresji (progression-free survival – PFS) u chorych z mBCC wyniosła 9,3 miesiąca, a u chorych laBCC (nieoperacyjnym, niekwalifikującym się do radioterapii) 12,9 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła odpowiednio 14,8 oraz 26,2 miesiąca. Odsetek odpowiedzi (objective response – OR) wśród pacjentów z laBCC (47,6%) był nieco wyższy niż wśród pacjentów mBCC (33,3%).</p> <p>U pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza lek ten znacząco ograniczył pojawianie się nowych BCC w grupie otrzymującej wismodegib w porównaniu grupą otrzymującą placebo. U żadnego z pacjentów przyjmujących lek nie zaobserwowano progresji BCC, a u części chorych wystąpiła nawet całkowita remisja kliniczna zmian nowotworowych. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych terapią wismodegibem należą: skurcze mięśni, zaburzenia smaku, łysienie, zmniejszenie masy ciała, nudności i biegunka.</p> <p>W Polsce od stycznia 2017 roku wismodegib jest dostępną opcją terapeutyczną w ramach programu lekowego NFZ dla pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym BCC niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego oraz radioterapii.</p> <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</i></p>
<p>Europa European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EDF/EADO/EORTC) 2020</p>	<p><u>Inwazyjny rak płaskonabłonkowy skóry</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunoterapia – inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego <p>U pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego ani do radioterapii zaleca się stosowanie w pierwszej linii przeciwciał anti-PD-1: cemiplimab (badanie I i II fazy), pembrolizumab (badanie I i II fazy – dostępne dane pochodzą z abstraktu) (poziom dowodów 2, siła zaleceń A; konsensus – 100%)</p> <p>W wytycznych wskazano, iż cemiplimab jest obecnie jedynym zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu w Europie lekiem, podczas gdy pembrolizumab jest obecnie analizowany w ramach badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitory EGFR <p>Cetuksymab może być stosowany u pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie uzyskali odpowiedzi lub u których występuje nietolerancja na immunochemioterapię. Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią jest opcją preferowaną w porównaniu z cetuksymabem stosowanym w monoterapii. (poziom dowodów 3, siła zaleceń C; konsensus – 80%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia <p>Chemioterapia może być stosowana u pacjentów po niepowodzeniu lub z brakiem tolerancji immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał anti-PD1. Chemioterapia oparta na związkach platyny stanowi opcję preferowaną. Chemioterapia jest bardziej efektywna w połączeniu z inhibitorami EGFR lub radioterapią. (poziom dowodów 3-4, siła zaleceń C; konsensus – 90%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najlepsze leczenie wspomagające. <p>Przed wprowadzeniem na rynek przeciwciał anti-PD-1 wszystkie terapie stosowane w zaawansowanym raku kolczystokomórkowym miały charakter paliatywny. W celu poprawy ogólnej jakości życia pacjentów w ramach terapii paliatywnej należy wziąć pod uwagę stan odżywienia pacjenta, aspekty psychologiczne, socjalne i potrzeby egzystencjalne. Leczenie wspomagające pacjentów z nowotworem skóry uwzględnia redukcję objawów, zapobieganie/leczenie zakażeń, kontrolę krwawień i odpowiednią terapię bólu. (poziom dowodów 2, siła zaleceń B; konsensus – 95%).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1 – Przegląd systematyczny badań randomizowanych 2 – Badania randomizowane lub badania obserwacyjne z wyraźnym efektem 3 – Badania nierandomizowane/ badania follow-up 4 – Serię przypadków, badania kliniczno-kontrolne, badania z historyczną grupą kontrolną 5 – Uzasadnienie na podstawie mechanizmu działania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Sila rekomendacji:</u> A – Silna rekomendacja B – Rekomenduje się C – Słaba rekomendacja X – Nie rekomenduje się 0 – Rekomendacja odłożona, ze względu na brak wystarczających dowodów</p>
<p>Europa European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EDF/EADO/EORTC) 2019</p>	<p><u>Rak podstawnocomórkowy skóry</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitory Hedgehog <p>Decyzję o sposobie leczenia trudnych przypadków BCC powinien podjąć multidyscyplinarny zespół (GCP, konsensus 100%). Podaż inhibitorów Hedgehog powinna być rozważona u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym BCC (B, 3, konsensus – 100%). W wytycznych wskazano że wismodegib i sonidegib są zatwierdzone przed FDA i EMA do leczenia pacjentów z laBCC którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii. Wismodegib jest dodatkowo zatwierdzony do leczenia mBCC.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemowa chemioterapia <p>Wykorzystanie chemioterapii w leczeniu BCC należy rozważyć u pacjentów jeżeli występują przeciwwskazania do stosowania inhibitorów Hedgehog i nie są dostępne badania kliniczne (GCP, konsensus – 100%). Chemioterapia może być rozważona w laBCC i mBCC jako leczenie drugiej i trzeciej linii u pacjentów u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu inhibitora Hedgehog, często w połączeniu z radioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunoterapia <p>Skuteczność niwolumabu samodzielnie, lub w skojarzeniu z impilimumabem, oraz cemiplimabu jest aktualnie badana wśród pacjentów z laBCC i mBCC w dwóch niezależnych badaniach klinicznych fazy drugiej. W badaniu wczesnej weryfikacji skuteczności ("proof-of-principle") wykazano aktywność pembrolizumabu przeciwko zaawansowanemu BCC.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> 1 – Przegląd systematyczny badań randomizowanych 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 5 – Uzasadnienie na podstawie mechanizmu działania</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> A – Silna rekomendacja B – Rekomenduje się C – Słaba rekomendacja X – Nie rekomenduje się 0 – Rekomendacja odłożona, ze względu na brak wystarczających dowodów</p>

SCC – rak kolczystokomórkowy; PD-1 – receptor programowanej śmierci-1; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, GCP - dobra praktyka kliniczna (ang. good clinical practise)

Opis odnalezionych wytycznych

Nie odnaleziono wytycznych dot. leczenia raka skóry typu mieszanego (podstawnocomórkowy/płaskonabłonkowy). Wszystkie odnalezione wytyczne dotyczą leczenia raka płaskonabłonkowego bądź podstawnocomórkowego.

Odnosnie leczenia raka płaskonabłonkowego odnaleziono polskie wytyczne dwóch organizacji: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2020) oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (2019), w których wskazano, iż 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. Ponadto wskazano, iż trwają badania kliniczne nad skutecznością terapii z zastosowaniem przeciwciał anti-PD-1 (ang. programmed cell death protein-1, receptor programowanej śmierci-1) u pacjentów z rozpoznaniem SCC o zaawansowaniu regionalnym i układowym (cemiplimab, pembrolizumab).

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 anti-PD-1.

W odniesieniu do leczenia raka podstawnocomórkowego mBCC i laBCC u pacjentów, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz wytyczne EDF/EADO/EORTC 2020 rekomendują rozważenie leczenia inhibitorami szlaku Hedgehog - wismodegibem.

Wytyczne wymieniają także sonidegib, który jest zarejestrowany w „leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (BCC), którzy nie kwalifikują się do leczniczej operacji chirurgicznej lub radioterapii.” [ChPL Odomzo].

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Odnalezione wytyczne wymieniają następujące terapie możliwe do zastosowania u pacjentów z SCC – cemiplimab, pembrolizumab; a u pacjentów z BCC – wismodegib i sonidegib oraz aktualnie badane w ramach badań klinicznych: cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab.

Zgodnie z informacją przedstawioną w zleceniu MZ „pacjent nie zakwalifikował się do programu leczenia wismodegibem”. Natomiast wymieniany w wytycznych sonidegib zarejestrowany jest wyłącznie w miejscowo zaawansowanym BCC, natomiast zlecenie MZ dotyczy pacjenta z przerzutami.

Zarówno pembrolizumab (Keytruda²) jak i niwolumab (Opdivo³) mają rejestracje w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), natomiast zlecenie MZ wskazuje iż, „nowotwór zlokalizowany w obszarze pachy lewej”. Pembrolizumab jest obecnie analizowany w ramach badań klinicznych, zarówno w leczeniu BCC jak i SCC, natomiast niwolumab wyłącznie w zakresie leczenia BCC. W związku z powyższym uznano, iż pembrolizumab stosowany off-label może stanowić ewentualny komparator dla wnioskowanej technologii lekowej.

Eksperti kliniczni prof. Krzakowski i dr 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 (cemiplimab we wskazaniu nieresekcyjny płaskonabłonkowy rak skóry (SCC) w innych lokalizacjach (ICD-10: C44.3, C44.4, C44.5)) jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazały leczenie objawowe.

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

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

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PEMBROLIZUMABU

Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu u pacjentów z rakiem skóry typu mieszanego (podstawnkomórkowy / płaskonabłonkowy). Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu we wskazaniu nawrotowy/przerzutowy rak płaskonabłonkowy podlega obecnie ocenie w ramach dwóch badań jednoramiennych – CARSKIN (Maubec 2019) i KEYNOTE-629 (Grob 2019).

Odnosnie zastosowania pembrolizumabu u pacjentów z rakiem podstawnkomórkowy odnaleziono informację, iż obecnie w toku jest badanie dot. zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub w połączeniu z wismodegibem w leczeniu raka podstawnkomórkowego skóry z przerzutami lub nieoperacyjnego (badanie NCT02690948). Wyniki tego badania zostały opisane w liście do redakcji (research letter) Chang 2019, w którym autorzy potwierdzają słuszność koncepcji zainicjowania badania.

Ze względu na brak badań dotyczących wnioskowanej populacji przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Rak płaskonabłonkowy skóry (SCC)

Wyniki badań dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, a ich wyniki zaprezentowano łącznie dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem skóry. Ponadto wyniki z badania CARSKIN dotyczą zastosowania pembrolizumabu jako pierwszej linii leczenia u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym skóry (zarówno lokalnie zaawansowanym, jak i przerzutowym).

² „Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .”

„Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.”

³ „Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.”

- **CARSKIN (abstrakt konferencyjny, Maubec 2019, NCT02883556)**

W abstrakcie konferencyjnym Maubec 2019 zaprezentowano wyniki wielośrodkowego 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 (abstrakt konferencyjny, Grob 2019)**

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

Rak podstawnokomórkowy skóry (BCC)

- **Chang 2019 (research letter)**

W liście do redakcji (research letter) zaprezentowano wyniki z nierandomizowanego, otwartego badania NCT02690948 dot. leczenia pacjentów z zaawansowanym BCC pembrolizumabem (200 mg dożylnie co 3 tygodnie) z lub bez wismodegibu (150 mg doustnie dziennie). Głównym wynikiem był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) dla wszystkich ocenianych pacjentów po 18 tygodniach leczenia. Szesnastu uczestników, 9 otrzymujących pembrolizumab w monoterapii i 7 otrzymujących pembrolizumab w skojarzeniu z wismodegibem, było ocenianych według skorygowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (wersja 1.1) w punkcie odcięcia danych. ORR dla wszystkich ocenianych pacjentów wyniósł 38% (6/16 pacjentów; 95% przedział ufności 15–65%; $P = 0,003$) po 18 tygodniach leczenia. ORR po 18 tygodniach dla grupy pembrolizumabu w monoterapii wyniósł 44% (4/9 pacjentów; 95% przedział ufności 14 - 79%; $p = 0,008$), a dla grupy stosującej terapię skojarzoną wyniósł 29% (2/7 pacjentów; 95% przedział ufności 4 - 71%; $p = 0,15$). Mediana czasu do odpowiedzi u wszystkich pacjentów łącznie, którzy ją osiągnęli ($n = 6$) wyniosła 10,4 tygodnia (zakres 8,4 - 17,4 tygodnia). Dla grupy stosującej pembrolizumabu w monoterapii wynosiła 12,4 tygodnia (8,4 - 17,4) ($n=4$). Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich pacjentów ($n = 6$) wyniosła 67,3 tygodni (zakres 28,0 - 82,0 tygodni), dla grupy stosującej pembrolizumabu w monoterapii 67,6 tygodni (31,4 - 82,0), $n=4$. Prawdopodobieństwo jednorocznego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w grupie pembrolizumabu w monoterapii i w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z wismodegibem wynosiło odpowiednio PFS 62% i 83%, OS 89% i 100%. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki dla I i II rzędowych punktów końcowych

Outcome	All evaluable participants (N = 16)	Pembrolizumab monotherapy (n = 9)	Pembrolizumab plus vismodegib (n = 7)
Overall response rate (range), n	38% (15-65%), 6	44% (14-79%), 4	29% (4-71%), 2
One-year PFS probability, %	70	62	83
One-year OS probability, %	94	89	100
Median treatment duration, weeks (range)	18.5 (5.9-73.0)	19.0 (10-73.0)	18.0 (5.9-38.6)
Median time to response, weeks (range), n	10.4 (8.4-17.4), 6	12.4 (8.4-17.4), 4	10.3 (8.7-11.9), 2
Median duration of response, weeks (range), n	67.3 (28.0-82.0), 6	67.6 (31.4-82.0), 4	52.8 (28.0-77.6), 2
Median time from pembrolizumab start date to next treatment start date, weeks (range), n	21.9 (6.1-43.3), 6	21.9 (15.4-43.3), 4	19.2 (6.1-32.3), 2

Całkowite wskaźniki odpowiedzi obliczono po 18 tygodniach. Jednoroczne przeżycie wolne od progresji i prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego obliczono metodą Kaplana-Meiera. **OS** - całkowite przeżycie; **PFS** - przeżycie wolne od progresji.

W trakcie badania nie wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) zagrażające życiu ani zgony. Zanotowano trzy ciężkie (stopień 3) AE na 98 wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 16 pacjentów. Tylko 1 z ciężkich AE, hiponatremię uznano za związaną z zastosowaniem pembrolizumabu. Wystąpiły 23 zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, zapalenia skóry i zmęczenie najczęściej (wszystkie w stopniu 1 lub 2) i tylko 1 ciężki AE pochodzenia immunologicznego (wspomniana wcześniej hiponatremia).

Autorzy publikacji nadmieniają, iż chociaż nie porównano bezpośrednio ze sobą 2 grup leczonych pacjentów, odsetek odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w połączeniu z wismodegibem nie był wyższy niż w grupie stosującej wyłącznie pembrolizumab. Brak zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych lub zgonów sugeruje, że pembrolizumab ma dobry profil bezpieczeństwa. Ograniczeniem badania jest niewielka liczba uczestniczących pacjentów, jednakże należy wziąć pod uwagę fakt, iż zaawansowane BCC jest chorobą rzadką.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) oraz technologii alternatywnej

Produkt	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [PLN]
Libtayo (cemiplimab)	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) ██████████ (brutto) ^A
Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml (1 fiolka 4 ml)	Obwieszenie MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	16 251,42 ^B	162 514,17 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta produktem Libtayo wynosi ██████████ PLN brutto.

Technologia alternatywna

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

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. 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

- 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
- 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
- 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
- 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, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284424>
- 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, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9547 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02883556>
- Chang 2019 Chang A et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):564-566.
- Sanofi 2020 Libtayo (cemiplimab) shows clinically meaningful and durable responses in second-line advanced basal cell carcinoma. PRESS RELEASES May 05 2020. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-05-05-07-00-00>

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2020 Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D et al. Skin carcinomas. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0018.
- PTD 2019a 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/Przegl Dermatol* 2019, 106, 127–149 DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.85573>
- PTD 2019b Lesiak A. et al. Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society - Rak podstawnokomórkowy skóry. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 107–126 DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.85572>
- EDF-EADO-EORTC 2019 Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensusbased interdisciplinary guidelines, *European Journal of Cancer* 118 (2019) 10e34
- 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

Pozostałe publikacje

- ChPL Libtayo Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Libtayo (dostęp 12.09.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 23.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cemiplimab or libtayo	86
2	squamous cell carcinoma or carcinoma, squamous cell [MeSH Terms] or SCC	175,934
3	basal cell carcinoma or carcinoma, basal cell [MeSH Terms] or BCC	32,291
4	#2 or #3	197,697
5	#1 and #4	56