MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CEMIPLIMAB

INDICAȚIE: ***monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ***

Data depunerii dosarului	**11.06.2020**
Numărul dosarului	**9316**

PUNCTAJ: 62

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Cemiplimab

1.2. DC: Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC

1.4. Data eliberării APP: 28 iunie 2019

1.5.1. Deținătorul de APP: Regheneron Irland DAC-Irlanda

1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Sanofi Romania SRL

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**concentrat pentru soluție perfuzabilă**
Concentraţie	**50 mg/ml**
Calea de administrare	**Perfuzie intravenoasa**
Mărimea ambalajului pentru Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	**Cutie x 1 flacon din din sticlă prevăzută cu dop din cauciuc cu strat FluroTec și cu capac etanș cu capsă detașabilă x 7ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	**29.247,45 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	**29.247,45 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP pentru Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ	Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.	Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Alte informații din RCP :
Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LIBTAYO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți vârstnici. Expunerea la cemiplimab este similară la toate grupele de vârstă.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de LIBTAYO la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală severă, care prezintă Clcr <30ml/min există date limitate privind LIBTAYO.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. LIBTAYO nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă există date insuficiente pentru a face recomandări privind dozele.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Medicamentul Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluat de către Comisia pentru Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 18 mai 2020.

Comitetul a concluzionat că:

Beneficiul terapeutic estimat al medicamentului Libtayo 350 mg este **scăzut** pentru indicația menționată în autorizația de punere pe piață.

La stabilirea acestei decizii au fost luate în considerare următoarele:

- datele disponibile analizate care au rezultat pe baza a 3 cohorte cuprinse într-un studiu comparativ de fază II și au arătat un efect al cemiplimabului asupra ratei obiective de răspuns pe o populație eterogenă cu carcinom cutanat avansat local sau metastatic,
- date de siguranță limitate atât pe durata urmăririi, cât și în continuarea eficacității,
- imposibilitatea determinării locului precis în strategia terapeutică al acestui medicament în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase cutanate pentru lipsa comparației cu alternativele disponibile în această situație reprezentată de chimioterapii utilizate în principal în monoterapie sau terapii țintite, inclusiv cetuximab în stadiul avansat al acestei boli.

În situația actuală Comisia a considerat că produsul LIBTAYO (cemiplimab) este o opțiune terapeutică de primă linie pentru tratamentul a carcinomului cu celule scuamoase cutanate pentru pacientii depasiti chirurgical sau radioterapie. În lipsa unei comparații cu alternative disponibile, locul său în strategia terapeutică rămâne de determinat.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Raportul de evaluare nr. TA592/ 07. 08. 2019 a medicamentului Cemiplimab indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, este publicat pe site-ul

instituţiei din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord şi Ţara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence.*

Raportul prezintă următoarele:

Cemiplimab **este recomandat** pentru utilizarea în cadrul *Cancer Drugs Fund* ca opțiune pentru tratarea carcinomului cu celule scuamoase cutanate avansate sau metastatice local la adulți când nu este adecvată operația curativă sau radioterapia curativă, numai dacă sunt îndeplinite condițiile din acordul de acces gestionat ce trebuie urmat.

Tratamentul cu cemiplimab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la 24 de luni (oricare dintre acestea condiții poate să fie îndeplinită prima).

Recomandările nu sunt destinate să afecteze tratamentul cu cemiplimab care a fost început în NHS înainte de publicarea acestei îndrumări. Pacienții aflaţi în tratament în afara acestei recomandări pot continua fără modificarea condițiilor de finanțare pentru aceştia, înainte de publicarea acestei recomandări, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este oportun să se întrerupă.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Instituţia care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoţia, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC) a evaluat medicamentul cemiplimab (Libtayo®) pentru patologia acoperită de indicația menționată la punctul 1.9. Raportul publicat pe site-ul instituției scoțiene datat 10.01.2020, cu nr. SMC2216 prezintă faptul că **medicamentul este acceptat pentru utilizare în NHS Scotland** pe o bază provizorie, sub rezerva unei evaluări continue și a unei reevaluări viitoare.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Instituţia care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cemiplimab, având indicația menționata la punctul 1.9. Evaluarea s-a bazat pe un dosar întocmit de compania farmaceutică și care a fost trimis către IQWiG la 2 august 2019. Conform raportului cu nr. A19-60, beneficiu adițional nu este dovedit fata de terapia comparatoare (o terapie antineoplazică sistemică conform instrucțiunilor medicului si cea mai bună îngrijire de susținere).

Dupa evaluarea IQWiG , G-BA ia decizia asupra beneficiului aditional al produsului.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

În cadrul reuniunii sale din 6 februarie 2020, Comitetul federal German (G-BA) a concluzionat prin decizia de compensare ca medicamentul Cemiplimab (Libtayo®) **este rambursat** pentru indicaţia menţionată la pct 1.9 **fără restricţii faţă de RCP.**

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, Cemiplimab (Libtayo®) este compensat în **14** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Danemarca, Finlanda, Franta, Germania, Luxemburg, Italia, Suedia, Slovenia, Cehia, Olanda, Grecia, Bulgaria si Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Afecțiunile maligne cutanate (cancere de piele) reprezinta cea mai mare proporție din toate cazurile de cancer uman și cuprind numeroase subtipuri,care includ melanomul și cancerele de piele non-melanom (NMSC = Non-Melanoma Skin Cancers). Cancerele de piele non-melanom, cel mai frecvent grup de cancere la om, este împărțit în continuare în mai multe categorii, inclusiv carcinomul bazocelular (BCC = Basal Cell Carcinoma), carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CSCC = Cutaneous Squamous Cell Carcinoma) și alte subtipuri rare (carcinom cu celule Merkel, limfom cutanat, sarcoame Kaposi și alte sarcoame). Carcinomul cutanat cu celule scuamoase este clasat ca al doilea subtip cel mai comun, reprezentând ~20% din cancerele de piele non-melanom, în timp ce carcinomul bazocelular reprezintă ~80% din cazurile de cancer de piele non-melanom (subtipurile rare constituie împreună sub <1% din toate cancerele de piele).

Cu toate acestea, un studiu recent facut de Rogers, Weinstock arată faptul că, carcinomul cutanat cu celule scuamoase reprezintă 50 % din cancerele de piele non-melanom. La pacienții imunosupresați, predominanța cancerului cutanat cu celule scuamoase față de carcinomul bazocelular este inversată, reprezentând 80 % din cancerele de piele non-melanom, iar carcinoamele bazocelulare doar 20%.

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CSCC) provine din celulele plate (keratinocite scuamoase) din epidermă și se găsește frecvent în părțile expuse la soare ale corpului, cum ar fi fața, urechile, gâtul, buzele și extremitățile.

Cele mai multe (70%-90%) din CSCC apar la nivelul capului și gâtului, mai mult de jumătate din tumori fiind localizate pe scalpul anterior, frunte sau urechi. Deși tumorile CSCC se dezvoltă de obicei in zone anatomice care sunt expuse la soare, ele pot apărea și în locuri care au fost anterior afectate (de exemplu, prin arsuri) sau zone cu ulcerații cronice (prin urmare, cu inflamație cronică).

Deși CSCC este mai puțin frecvent în raport cu BCC, este mult mai probabil să fie invaziv. Tumorile pot invada straturile profunde ale pielii și se pot răspândi în alte părți ale corpului. De asemenea, CSCC la pacienții imunosupresați poate fi extrem de agresiv. Comparativ cu CSCC la pacienții imunocompetenți, CSCC la pacienții imunosupresati recidiveaza mai rapid, devine metastatic și refractar la tratament.

CSCC avansat include boala metastatică și boala avansată la nivel local, excluzând candidații pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie curativă. Pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat (mCSCC) sunt definiți ca fiind cei care prezintă fie metastaze ganglionare, fie boală metastatică la distanță. Pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase avansat local (laCSCC) sunt cei ale căror tumori au invadat straturile profunde ale pielii sau ale structurilor adiacente și ale căror tumori sunt de obicei agresive sau recurente. Printre cei care nu sunt candidați la chirurgie se numără pacienții cu tumori inoperabile, cei cu contraindicații medicale la intervenții chirurgicale sau cei la care nu s-a obținut controlul bolii prin intervenție chirurgicală.

Fiziopatologia

Patogeneza CSCC este complexă, implicând un proces în mai multe etape care include mai multe gene și proteine. S-a emis o ipoteză conform căreia clonele celulelor mutante din epidermă apar într-un stadiu incipient și, ulterior, se dezvoltă într-o tulburare focală a keratinizării cunoscută sub numele de keratoză actinică (AK). Proliferarea în continuare a keratinocitelor atipice prin întreaga adâncime a epidermei are ca rezultat formarea neoplasmelor intraepiteliale sau in situ, prezentând de obicei simptomele clinice ale bolii Bowen. Acumularea mutațiilor și a altor alterări celulare duce la o creștere mai invazivă și, în unele cazuri, la metastaze la distanță. Probabilitatea progresiei keratozei actinice la CSCC variază de la 0,025% la 16% pentru o leziune individuală pe an, iar probabilitatea metastazelor este de ~4%.

La nivel molecular, CSCC este asociat cu o încărcare mutațională mare, cu ~60 mutații per megabază, comparativ cu ~13 per megabază în melanom, care este tipul tumorii cu cea mai mare încărcare mutațională. Sarcina mutațională mare este o caracteristică comună multor tumori solide, la care inhibarea axei PD-1/PD-L1 a demonstrat eficacitatea terapeutică.

Semne fizice și simptome

CSCC în diferite stadii prezintă caracteristici clinice distincte, dar un diagnostic definitiv necesită examinarea histologică a unei biopsii a leziunii excizate.

Primul semn de CSCC include de obicei un istoric de ulcerație atonă sau creștere anormală în zona expusă la soare. Deoarece majoritatea CSCC apar la nivelul capului și gâtului, zonele implicate frecvent fiind buza inferioară, urechea externă, regiunea periauriculară, fruntea, și scalpul, clinicienii ar trebui să acorde o atenție deosebită zonei capului și gâtului atunci când efectuează examinarea pacienților suspecti de CSCC.

Keratoza actinica (AK) precanceroasă apare sub formă de plăci sau papule, adesea cu o bază eritematoasă. O lesiune AK este, de obicei, de câțiva milimetri în diametru, cu culori variind de la culoarea normală a pielii la roz sau maro. Prezentarea clasică a unei leziuni CSCC este "un ulcer superficial cu margini elevate, adesea acoperit de un placard" , deși apariția fiecărui CSCC individual poate varia în funcție de localizarea și amploarea bolii. De exemplu, boala Bowen, un subtip de CSCC in situ, se caracterizează printr-un placard roz, bine delimitat, pe pielea neexpusă la soare. CSCC al buzei apare adesea în bordura buzei inferioare și poate prezenta semne ca uscăciune, atrofie, fisuri (subțierea epidermei cu divizare), și depigmentare (modificare a culorii normale).

Tumora primară poate crește în suprafață și în profunzime. Prin extensie locală, tumora poate crește în structuri profunde, inclusiv țesutul adipos, cartilaj, mușchi și os. Disfuncția nervilor cranieni, cel mai adesea implicând nervul facial și trigemen, indică o invazie perineurală semnificativă. Semnele și simptomele invaziei nervoase pot include durere, amorțeală., furnicături sau senzația de furnici care merg sub piele.

Odată ce tumora primară a CSCC s-a extins în țesuturi mai profunde la nivel local, creșterea tumorii poate deveni discontinuă, ducând la metastaze "în tranzit", precum și la metastaze ganglionare, în plus față de extinderea locală mai profundă. Cele mai frecvente locuri de metastazare sunt ganglionii limfatici locali și regionali. Metastazarea ganglionară este de obicei progresivă, invadând mai întâi un singur ganglion limfatic local și apoi mai mulți ganglioni, răspândindu-se în cele din urmă în stații ganglionare secundare, inclusiv ganglionii limfatici contralaterali odată ce boala este avansată. Deși mai puțin frecvent, răspândirea tumorii primare poate ocoli stația ganglionară primară.

Peste jumătate din tumorile CSCC apar pe scalpul anterior, frunte, sau urechi, iar ganglionii parotidieni sunt site-urile pentru ~ 70% din CSCC metastazate. În general, ganglionii parotidieni tind să fie site-urile metastatice ale CSCC de frunte, tâmple, pleoape, obraji, și urechi. Ganglionii submentali și submaxilari sunt site-urile metastatice ale CSCC al buzelor și regiunii periorale.

Implicarea ganglionilor limfatici parotidieni crește șansa ca gâtul să conțină atât metastaze oculte, cât și evidente. Prognosticul pentru pacienții cu CCM (carcinom cutanat metastatic) cu invazie atât în glanda parotidă, cât și în ganglionii limfatici ai gâtului este semnificativ mai nefavorabil decât pentru pacienții cu implicare doar a glandei parotide.Ganglionii limfatici parotidieni sunt localizați în apropierea glandei parotide, care înconjoară nervul facial. Evitarea deteriorării nervului facial în timpul îndepărtării chirurgicale a lobului parotidian superficial este o provocare, iar provocarea este mai mare atunci când lobii parotidieni profunzi urmează să fie îndepărtați. Nu există nicio barieră pentru a împiedica răspândirea tumorii de la lobii parotidieni în profunzime. Multe centre optează pentru îndepărtarea lobului parotidian superficial. Printre pacienții care prezintă metastaze în lobul parotidian superficial, ganglionii limfatici ai gâtului sunt, de asemenea, adesea eliminați. Radioterapia postoperatorie este de obicei utilizată pentru a trata orice metastaze ale lobilor parotidei profunde. Cu toate acestea, unele instituții pot

alege să efectueze parotidectomia lobilor profunzi în plus față de parotidectomia superficială, deoarece îndepărtarea profundă a lobului, urmată de terapia adjuvantă, reduce rata recurenței locale parotidiene.

Când tumora primară este pe scalpul posterior, față, sau la nivelul gâtului, ganglionii parotidieni nu sunt implicați, metastazele având diseminare frecvent în ganglionii retro-auriculari, occipitali, sau de la nivelul V.16 În astfel de cazuri, rezecția ganglinilor invadați poate implica structuri, cum ar fi nervul facial, vena jugulară internă, nervul accesoriu, și mușchiul sternocleidomastoidian.

Tumorile CSCC ale căror metastaze trec dincolo de capsula ganglionilor limfatici (invazie extracapsulară sau extranodulară) se consideră a avea un prognostic rezervat. S-a observat că în cazul pacienților cu tumori metastatice numai în țesuturile moi care nu prezintă și invazia extraganglionară, supraviețuirea generală este mult mai scăzută comparativ cu pacienții care prezintă numai invazie extraganglionară, fără metastaze în țesuturile moi (rata de risc, 4, 1 [interval de încredere 95% (II), 1.0- 16.8; P = 0,048]).

Factorii de risc pentru CSCC

Expunerea la radiații UV, în special radiații uvb (lungime de undă 290-320 nm), reprezintă cel mai frecvent factor de risc pentru CSCC. Persoanele cu pielea deschisa au cel mai mare risc de a dezvolta cancere de piele.Riscul de a dezvolta CSCC crește cu vârsta la ambele sexe; cu o vârstă medie de debut la mijlocul vârstei de 60 de ani. Vârsta mediană a pacienților cu CSCC în stadiu avansat variază între 70 și 78 ani. 9-24-25-26 Sexul masculin este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de apariție a CSCC.

Imunosupresia este un alt factor critic nu numai pentru CSCC, ci și pentru progresia către mCSCC. Imunosupresia iatrogenă prelungită la pacienții cu transplant de organe are un risc crescut de până la 150 de ori de a dezvolta CSCC.19 Un articol de revizuire notează o rată de creștere de 82% a bolii în rândul beneficiarilor de transplant la 20 de ani după transplant.20 Persoanele imunocompromise au o rată de metastazare de 10 ori mai mare în comparație cu omologii imunocompetenți. În plus, pacienții cu boli inflamatorii mediate imun, sau boli inflamatorii intestinale și artrită reumatoidă, sunt expuși riscului de a dezvolta CSCC.

Factori de risc suplimentari includ agenți infecțioși, boli genetice rare, predispoziție genetică, medicamente, virusuri, și inflamații cronice, iritații, și infecții. O publicație recentă (2017) a arătat, de asemenea, că un istoric de dermatită atopică este asociat cu un risc crescut de CSCC într-un studiu caz-control retrospectiv la 399 de pacienți cu CSCC, comparativ cu 780 de pacienți non-CSCC.

În cadrul studiului clinic, R2810-ONC-1540 (Studiul 1540) au fost evaluate eficacitatea și siguranța administrării cemiplimab la pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat (la nivel ganglionar sau la distanță) sau carcinom cutanat cu celule scuamoase local avansat, care nu au fost candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ. Studiul 1540 a fost un studiu de fază II, deschis, multi-centric, care a înrolat 193 de pacienți cu CCCS metastazat sau CCCS local avansat, cu o durată mediană totală combinată de urmărire a evoluției bolii de 9,4 luni. Durata mediană de urmărire a bolii a fost de 16,5 luni în

cazul grupului de tratament cu cemiplimab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni pentru CCCS metastazat, de 9,3 luni în cazul grupului de tratament cu 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni pentru CCCS în stadiu local avansat la și de 8,1 luni în cazul grupului de tratament cu cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni pentru CCCS metastazat.

Au fost excluși pacienții cu oricare dintre următoarele afecțiuni: boală autoimună care a necesitat tratament sistemic cu medicamente imunosupresoare într-un interval de 5 ani; transplant de organe solide în antecedente; pneumonită în antecedente - ultimii 5 ani; tratament prealabil cu anticorpi anti- PD 1/PD L1 sau cu un alt inhibitor al punctelor de control imunitar; infecție activă care necesită tratament, inclusiv infecție cunoscută cu virusul imunodeficienței umane sau infecție activă cu virusul hepatitei B sau hepatitei C; leucemie limfocitară cronică (LLC); metastaze cerebrale sau scor de performanță definit conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥ 2.

În cadrul studiului 1540, pacienților li s-a administrat cemiplimab până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile sau încheierea tratamentului planificat (3 mg/kg la interval de 2 săptămâni timp de 96 săptămâni sau 350 mg la interval de 3 săptămâni timp de 54 săptămâni). Dacă pacienții cu boală local avansată au prezentat un răspuns suficient la tratament, a fost permisă efectuarea intervenției chirurgicale în scop curativ. Evaluările răspunsului tumoral au fost efectuate la interval de 8 sau 9 săptămâni (pentru pacienții la care s-a administrat doza de 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni, sau, respectiv, doza de 350 mg la interval de 3 săptămâni). Criteriul final principal de evaluare în cadrul studiului 1540 a fost Rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat, potrivit evaluării prin revizuire centrală independentă (RCI). La pacienții cu CCCS metastazat, fără leziuni vizibile macroscopic, RRO a fost determinată pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului tumoral în cazul tumorilor solide (RECIST 1.1). La pacienții cu leziuni țintă vizibile macroscopic (CCCS local avansat și CCCS metastazat), RRO a fost determinată pe baza unui criteriu final compus, care a inclus evaluări integrate, pe baza RCI, ale datelor radiologice (RECIST 1.1) și datelor obținute prin imagistic[medicală digitală (criterii OMS). Criteriile finale secundare de evaluare au fost durata răspunsului (DR), în funcție de evaluarea efectuată la nivel central, în mod independent (RCI) și de evaluarea medicului investigator (EMI), RRO în funcție de evaluarea medicului investigator, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării efectuate la nivel central, în mod independent (RCI) și a evaluării efectuate de medicul investigator (EMI), supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns complet (RRC) în funcție de evaluarea efectuată la nivel central, în mod independent (RCI), precum și modificarea scorurilor privind rezultatele raportate de către pacienți conform Chestionarului pentru evaluarea calității vieții elaborat de Organizația Europeană pentru Cercetare și Tratament în domeniul Cancerului (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (EORTC Quality of Life Questionnaire-C30, EORTC QLQ-C30).

Sunt prezentate rezultatele obținute la 193 de pacienți în cadrul studiului 1540. Dintre cei 193 de pacienți, 115 erau diagnosticați cu CCCS metastazat, iar 78 cu CCCS local avansat. Vârsta mediană a fost de 72 ani (interval: 38 ani până la 96 ani); 78 de pacienți (40,4%) au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult, 66 de pacienți (34,2%) au avut

vârsta cuprinsă între 65 de ani și mai puțin de 75 de ani, iar 49 de pacienți (25,4%) au avut vârsta sub 65 de ani. Pacienții de sex masculin au fost în număr de 161 (83,4%), iar 187 (96,9%) de pacienți au fost caucazieni; scorul de performanță ECOG a fost 0 (44,6%) sau 1 (55,4%). La 33,7% dintre pacienți se administrase sistemic anterior minimum o terapie oncologică, la 90,2% dintre pacienți se efectuase anterior o intervenție chirurgicală oncologică și la 67,9% dintre pacienți se efectuase anterior radioterapie. Dintre pacienții cu CCCS metastazat, 76,5% au prezentat metastaze la distanță, iar 22,6% au prezentat exclusiv metastaze ganglionare.

Data limită fixată pentru colectarea datelor a fost 20 septembrie 2018 pentru pacienții din grupurile de tratament 1 și 3, iar pentru pacienții din grupul 2 de tratament – data limită fixată pentru colectarea datelor a fost 10 octombrie 2018.

II: interval de confidenţă; RCI: Revizuire efectuată la nivel central, în mod independent; NA: valoarea nu a fost atinsă; +: semnifică faptul că se afla în curs de desfășurare la ultima evaluare.

a. În grupurile de tratament 1, 2 și 3, precum și în total, valorile mediane ale perioadelor de urmărire a evoluției au fost 16,5; 9,3 și respectiv 8,1 luni.

b. Include doar pacienții cu vindecare completă a leziunilor cutanate anterioare; pacienții cu CCCS în stadiu local avansat din Studiul 1540 au necesitat biopsie pentru confirmarea răspunsului complet la tratament.

c. În funcție de estimarea Kaplan Meier

d. Datele privind supraviețuirea generală nu necesită revizuire la nivel central.

Eficacitate și statusul *PD L1*

Activitatea clinică a fost observată indiferent de statusul expresiei PD L1 la nivel tumoral. Relația dintre statusul PD și eficacitate a fost analizată post-hoc la pacienți cu probe tisulare disponibile. În total, în studiile 1423 și 1540, rezultatele PD L1 la testul imunohistochimic au fost disponibile pentru 75 de pacienți cu CCCS avansat. Dintre cei 22 de pacienți cu CCCS avansat și PD L1 <1%, RRO în cazul revizuirii centrale efectuate în mod independent a fost de 40,9% (9/22). Dintre cei 53 de pacienți cu CCCS avansat și PD L1 ≥ 1%, RRO a fost de 54,7% (29/53). La cei 21 de pacienți cu CCCS, RRO a fost de 60% (3/5) la pacienții cu PD L1 <1% și 56,3% (9/16) la pacienții cu PD L1 ≥ 1%. La 54 de pacienți cu CCCS local avansat, RRO a fost de 35,3% (6/17) la pacienții cu PD L1 <1% și 54,1% (20/37) la pacienții cu PD L1 ≥ 1%.

Vârstnici

Dintre cei 219 pacienți cu CCCS metastazat și CCCS local avansat cărora li s-a administrat cemiplimab, 25,1% (55/219) au avut vârsta sub 65 de ani, 34,2% (75/219) au avut vârsta cuprinsă între 65 de ani și mai puțin de 75 de ani, iar 40,6% (89/219) au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult. Per total, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești subiecți și subiecții mai tineri.

La cei 193 de pacienți evaluabili din perspectiva eficacității, rata de răspuns terapeutic obiectiv (IÎ 95%) potrivit evaluării efectuate la nivel central, în mod independent, a fost de 40,8% (27,0%; 55,8%) la pacienții cu vârsta

sub 65 de ani, de 48,5% (36,0%; 61,1%) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 de ani și mai puțin de 75 de ani și de 42,3% (31,2%; 54,0%) la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste.

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1. HAS – a publicat raportul de evaluare cu beneficiu terapeutic scazut	**7**	**62**
1.2. NICE– a publicat avizul favorabil rambursării SMC –a publicat avizul favorabil rambursării	**15**	
1.3. IQWIG/ GB-A – a fost publicat raportul de evaluare fara restrictii fata de RCP	**15**	
2. Statutul de compensare al medicamentului în statele membre ale UE - 14 state	**25**	
3. Costurile terapiei	**0**	

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Cemiplimab** indicat pentru *,,tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ,,* **a întrunit punctajul de includere conditionata** în ***Lista*** *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Cemiplimab** pentru indicația: *,, tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ,,*

REFERINTE

1. Sanofi. Cemiplimab concentrate for solution for infusion (Libtayo®). Summary of product characteristics. European Medicines Agency www.ema.europa.eu . Last updated: 03/07/19;
2. The European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report. Cemiplimab (Libtayo®). 26/04/2019, EMEA/H/C/004844/0000www.ema.europa.eu;

3. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, et al. *Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature*. American journal of clinical oncology. 2016;39(6):545-8. Epub 2014/06/01;
4. Sun L, Chin R, Gastman B, et al. *Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy*. JAMA Dermatol. 2019;155(4):442-7;
5. American Cancer Society. *What are basal and squamous cell skin cancers*; 2016;
6. Al-Rohil RN, Tarasen AJ, Carlson JA, Wang K, Johnson A, Yelensky R, et al. *Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies. Cancer*. 2016;122(2):249-57;
7. Amoils M, Lee CS, Sunwoo J, Aasi SZ, Hara W, Kim J, et al. *Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: survival, high-risk features, and adjuvant chemoradiotherapy outcomes. Head & neck*. 2017;39(5):881-5;
8. Najjar T. Cutaneous squamous cell carcinoma clinical presentation. 2016 June 14;
9. AJCC. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, III, editors. New York, NY: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2010;
10. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. *PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma.* The New England journal of medicine. 2018;379(4):341-51;
11. AJCC. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2016;
12. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. *From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. The Journal of clinical investigation.* 2012;122(2):464-72;
13. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. *Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. American journal of clinical dermatology.* 2016;17(5):491-508;
14. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. *Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(24):6582-92;
15. Durinck S, Ho C, Wang NJ, Liao W, Jakkula LR, Collisson EA, et al. *Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers. Cancer discovery. 2011*;1(2):137-43;
16. Li YY, Hanna GJ, Laga AC, Haddad RI, Lorch JH, Hammerman PS. *Genomic analysis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(6):1447-56;
17. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. *Signatures of mutational processes in human cancer. Nature.* 2013;500(7463):415-21;
18. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: *European consensus-based interdisciplinary guideline.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(14):1989-2007;
19. Cancer.net. Skin cancer (non-melanoma) - introduction. 2016;
20. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. *Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of laryngology and otology.* 2016;130(S2):S125-32;
21. Thom JJ, Moore EJ, Price DL, Kasperbauer JL, Starkman SJ, Olsen KD. *The role of total parotidectomy for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and malignant melanoma. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2014;140(6):548-54;
22. Kelder W, Ebrahimi A, Forest VI, Gao K, Murali R, Clark JR. *Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma with regional metastases: the prognostic importance of soft tissue metastases and extranodal spread.* Annals of surgical oncology. 2012;19(1):274-9;
23. Harwood CA, Proby CM, Inman GJ, Leigh IM. *The promise of genomics and the development of targeted therapies for cutaneous squamous cell carcinoma. Acta dermato-venereologica*. 2016;96(1):3-16;
24. Ashford BG, Clark J, Gupta R, Iyer NG, Yu B, Ranson M. Reviewing the genetic alterations in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a search for prognostic markers and therapeutic targets. Head & neck. 2017;39(7):1462-9;
25. Voiculescu V, Calenic B, Ghita M, Lupu M, Caruntu A, Moraru L, et al. *From normal skin to squamous cell carcinoma: a quest for novel biomarkers. Disease markers*. 2016;2016:4517492;
26. Cho JM, Davis DMR, Wetter DA, Bartley AC, Brewer JD. *Association between atopic dermatitis and squamous cell carcinoma: a case-control study. International journal of dermatology*. 2017;57(3):313-6;
27. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2001;344(13):975-83;
28. Libtayo® Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_ro.pdf* ;
29. Decizia HAS din data de 18 martie 2020 *https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/libtayo_pic_ins_avisdef_ct18038.pdf* ;

30. Decizia NICE de compensare *https://www.nice.org.uk/guidance/ta592/chapter/1-Recommendations* ;
31. Decizia SMC de compensare *https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cemiplimab-libtayo-full-smc2216/* ;
32. Decizia de compensare emisa de GBA *https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/475/#zweckmaessige-vergleichstherapie* ;
33. Raportul IQWIG pentru Libtayo *https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-60-cemiplimab-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12496.html* .

Raport finalizat la data de: 25.01.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu