



21.10.2019

Sanofin kommentit Fimean arviointiraporttiin – Semiplimabi

Semiplimabi on ainoa lääke, jolla on Euroopan lääkeviraston hyväksymä käyttöaihe edenneen ihon okasolusyövän hoidossa. Valmisteelle on myönnetty ehdollinen myyntilupa olemassa olevan tutkimusnäytön perusteella ja se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Semiplimabi on hiljattain lisätty ensisijaisena suositeltuna systeemisenä hoitomuotona NCCN:n ylläpitämiin ihon okasolusyövän hoitosuosituksiin (NCCN 2019). Tunnistamme epävarmuustekijät, jotka liittyvät semiplimabista tällä hetkellä tiedossa olevaan ja vielä kertyvään tutkimusnäyttöön terveystaloustieteen näkökulmasta. Semiplimabin tutkimusnäytön perusteella Euroopan lääkevirasto myönsi valmisteelle myyntiluvan ja hoidon tarve ihon okasolusyöpään on tunnistettu suureksi. Semiplimabi on ensimmäinen hyväksytty hoito tässä käyttöaiheessa. Semiplimabista kertyy tutkimusnäyttöä jatkuvasti lisää jo menossa olevista tutkimuksista ja kliinisessä käytössä. Lääkkeen saaminen sairaaloiden käyttöön edesauttaa lisätiedon keräämistä kliinisessä käytössä.

Hoidon tarve:

Edennyttä, ei leikattavissa olevaa, okasolusyöpää sairastavilla on korkea kuolleisuus ja huomattava sairastuvuus. Sairauden kanssa eläminen on henkisesti ja fyysisesti haastavaa, ja tarve uusille hoidoille on suuri (NICE 2019). Edenneen okasolusyövän hoitoon ei ole ollut yhtenäistä hoitosuositusta, ja aiemmillä hoitovaihtoehtoilla saadut hoitotulokset eivät ole olleet riittävän hyviä. Kliinikot ovat joutuneet käyttämään hoitoja, kuten konventionaalista kemoterapiaa, joista on vain rajallisesti tutkimusnäyttöä, haittavaikutusten riski on suuri, ja joilla ei tutkimusten mukaan saavuteta hyviä hoitotuloksia tai pitkäkestoista hoitovastetta (Petersen ym. 2019). Potilaat ovat tyypillisesti iäkkäämpiä ja monet heistä eivät ole tarpeeksi hyväkuntoisia kemoterapiaan, joten he saavat vain lieventävää palliatiivista tukihoitoa (Que ym. 2018; Hillen ym. 2018). Kolmen vuoden eloonjäämisosuus edennyttä okasolusyöpää sairastavilla potilailla on vain noin 55 %. (Hillen ym. 2018). Potilailla esiintyy usein voimakkaita oireita ja heillä on suuri riski paikallisen taudin uusiutumiseen tai etäpesäkkeisiin (Poulaliou ym. 2016; Hillen ym. 2018). Mediaani PFS vaihtelee 2,7–9,8 kuukauden välillä ja mediaani OS on noin 12 kuukautta diagnoosin saamisesta (7–15,1 kuukautta) (Mojebi 2018), eikä aiemmillä systeemisillä lääkehoidoilla ole saavutettu PFS- tai OS-etua (Petersen ym. 2019). Korhonen ym. (2019) julkaisivat hiljattain tutkimuksen suomalaisesta okasolusyöpäpopulaatiosta vuosilta 2006–2015 ja totesivat että neljäsosalla kaikista potilaista oli seuranta-aikana enemmän kuin yksi okasolusyöpäkasvain. Midgen ym. (2018) julkaisussa on esimerkkikuvia potilaista ja heidän hoitovasteistaan, joissa näkyy konkreettinen muutos kasvainten koossa ja haavaisuudessa semiplimabihoidon vaikutuksesta potilailla, joille leikkaus ei olisi ollut mahdollinen (Liite 1).

Kliiniset tutkimukset:

Kaksihaarainen vertaileva tutkimus tässä käyttöaiheessa on haastava, minkä vuoksi arviointiviranomaiset ovat tukeneet yksihaaraisen tutkimuksen tekemistä. Esimerkiksi Euroopan lääkevirasto EMA ja Yhdysvaltojen lääkevirasto FDA hyväksyivät yksihaaraisen faasin II tutkimuksen myyntilupaprosessiin siinä havaitun merkittävän hoitovasteen perusteella. Tutkimuksessa semiplimabilla hoidettujen potilaiden ORR oli 39,3–49,2 % ja vasteen kesto vaihteli näillä potilailla välillä 1,9–24,2 kuukautta (EPAR). Satunnaistettu vertailututkimus olisi ollut haastava, sillä vertailuhoitoa olisi ollut yleisen hoitokäytännön puuttuessa vaikea määrittää tai perustella. Laaja Faasi 3 olisi ollut haastava myös edennyttä tautia sairastavien pienen potilasmäärän vuoksi ja se olisi huomattavasti viivästyttänyt lääkkeen saamista potilaiden käyttöön tilanteessa, jossa muita viranomaishyväksytyjä hoitomuotoja ei ole tarjolla. Varhaisissa tutkimuksissa (esim. faasin I tutkimus) semiplimabilla havaittiin selkeä tehohyöty edenneen okasolusyövän hoidossa (Falchook ym. 2016; Papadoupoulos ym. 2016; Papadoupoulos ym. 2017). Tämän perusteella voidaan olettaa, että potilaat eivät olisi olleet halukkaita osallistumaan kliiniseen tutkimukseen,

jossa ei välttämättä olisi saanut semiplimabi-hoitoa. Semiplimabista tehty faasin II tutkimus on suurin tällä pienellä potilasjoukolla tehty tutkimus ja vertailututkimukseen olisi voinut olla vaikea rekrytoida potilaita.

Semiplimabin faasin II tutkimuksessa eloonjäämisosuutta (OS) mitattiin toissijaisena päätetapahtumana. OS mediaania ei ole vielä saavutettu, mikä osoittaa lupaavia tuloksia. Eloonjäämisosuus 12 kuukauden kohdalla oli kaikissa ryhmissä 76,1–93,2 %. Niin ikään progressiovapaan taudin (PFS) kestoa tai vasteen kestoa ei ole saavutettu, mikä viittaa semiplimabin kestäväseen vasteeseen. Esimerkiksi kohortissa 1 (etäpesäkkeistä tautia sairastavat), jolla on tähän asti pisin seuranta-aika, OS, PFS ja vasteen keston mediaani tulee ylittämään 16.5 kuukautta (seurannan mediaani, Lokakuun 2018 data-cut) (EPAR.) Tämä tarkoittaa että hoitovasteen kesto ja PFS tulevat olemaan parempia, kuin mitä OS on ollut monissa systeemihoitojen tutkimuksissa. Tällä hetkellä PFS-estimaatti kohortissa 1 on 18,4 kuukautta ja Kaplan-Meier OS arvio 24 kuukauden kohdalla on 70 %. Tämä johtuu PD-1 ryhmän lääkkeiden toimintamekanismista, jolla tyypillisesti saavutetaan kestävä vaste verrattuna konventionaalisiin hoitomuotoihin. Vaikka konventionaalihoidoilla saatetaan saavuttaa korkea ORR joillakin potilailla, vaste ei ole yleensä kestävä. Semiplimabin ORR on korkein monoterapiana saavutettu missään indikaatiossa vastaavilla lääkkeillä (PD-1/PD-L1 luokan tarkistuspuoleiset) (Guminski ym. 2019.)

Kustannusvaikuttavuus

Fimea ei esittänyt arviointiraportissa poikkeuksellisesti omaa arviotaan inkrementalisesta kustannusvaikuttavuudesta. Perusteena Fimean mukaan tähän olivat epävarmuustekijät, joita liittyy tutkimusasetelmaan, tutkimusten keston ja mallintamiseen. Edellämainituista seikoista huolimatta Fimea ehdotti semiplimabin kustannusvaikuttavuuden arviointia. Kustannusvaikuttavuuden mallintamiseen liittyy lähtökohtaisesti aina epävarmuutta ja mallinnus perustuu saatavilla olevaan tutkimusnäyttöön, eli tutkimusnäyttöön, jonka perusteella myyntilupa on myönnetty. Epävarmuustekijöistä johtuen kustannusvaikuttavuusanalyysimme perusanalyysi tehtiin käyttäen varsin konservatiivisia valintoja ja epävarmuutta tutkittiin herkkyys- ja skenaarioanalyysien olemassa olevan tutkimustiedon pohjalta. Malli ja siinä käytetyt mallintamismenetelmät on validoitu UK:ssa asiantuntijaryhmän kanssa ja NICE hyväksyi mallin kustannusvaikuttavuuden arviointiin.

Hoidon ja hoitovaikutuksen kesto

Fimean mukaan yksi keskeisimmistä semiplimabi-hoitoon liittyvistä epävarmuustekijöistä on hoidon kesto. Valmisteyhteenveto suosittaa hoidon jatkamista, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Faasi II tutkimuksessa lääkehoidon kesto vaihteli potilailla välillä 0,5–22,1 kuukautta, jolloin mediaani oli 7,9 kuukautta paikallisesti edenneiden kohortissa ja 14,9 kuukautta metastaatististen kohortissa (Guminski ym. 2019; Migden ym. 2019). Fimea taas on oletanut lääkehoidon kestoksi arvioinnissaan 17,7 kuukautta, joka on johdettu pivotaalitutkimuksen lääkehoidon mediaanikestosta. Arvioinneissa käytetyt hoidon enimmäiskestot ovat arvioita ja hoidon kesto kliinisessä käytössä on todennäköisesti lyhyempi. Suomalaisten kliinisten asiantuntijoiden näkemyksen mukaan hoidon kesto sairaaloissa tämän luokan lääkkeillä on rajattu 6, 12 tai 24 kuukauteen. Useimmiten lääkehoitoa ei jatketa yli 12 kuukauden ajan. Mikäli saavutetaan täydellinen hoitovaste (CR), kuten semiplimabin tapauksessa kohortissa 1 lähes viidesosassa potilaita, jatketaan hoitoa 2 sykliä CR:n päälle. Hoidon kestosta tullaan saamaan lisää tietoa kliinisen käyttöönoton myötä. Hoidon kestolla on vaikutusta semiplimabi-hoidosta muodostuviin lääkekustannuksiin, joihin sairaalahankintoihin kuuluvilla valmisteilla vaikuttaa myös tukkuhintoihin liittyvät alennukset, joita Fimean laskemissa ei ole huomioitu.

Fimean mukaan toinen keskeinen semiplimabi-hoitoon liittyvä epävarmuustekijä on hoitovaikutuksen kesto. Semiplimabin hoitovaikutuksen kestoksi oletettiin kustannusvaikuttavuusmallissa 3 vuotta. UK:n arviointiviranomainen NICE pitää vastaavaa oletusta ymmärrettävänä ottaen huomioon PD-L1-immunoterapioiden vaikutukset yleensä. Valintaan liittyy NICE:n mukaan kuitenkin epävarmuutta, koska se ei ole näyttöön perustuvaa. Mielestämme on asianmukaista olettaa, että PD-1 inhibiittori semiplimabilla on jatkuvia hoidollisia vaikutuksia. Tarkka vaikutuksen kesto yli hoidon lopettamisen jälkeisen ajan on kuitenkin olemassa olevan tutkimustiedon puitteissa epävarmaa. Kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysissä oletettiin yhteensä 3 vuoden jatkuva vaikutus, koska se johti konservatiivisempiin tuloksiin pitkäaikaiselinajassa. Tämä arvioitiin asianmukaiseksi



kliinikoiden näkemyksen sekä saatavilla olevan tutkimustiedon puitteissa. Semiplimabin Kaplan-Meier OS arvio 24 kuukauden kohdalla on 70 % (Guminski ym. 2019), joka viittaa kestävään hoitovasteeseen. Esimerkiksi Gauci ym. (2019) ovat 5-vuoden pitkäaikaistarkastelussaan todenneet PD-1-valmisteilla hoitovasteen saaneiden potilaiden OS:n olevan kolmen vuoden kohdalla 84% ja viiden vuoden kohdalla vielä 64 %.

Johtopäätökset

Edennyttä ihon okasolusyöpää sairastavilla on korkea kuolleisuus ja kyseessä on harvinainen sairaus. Edenneen ihon okasolusyövän hoitoon ei ole vakiintuneita hoitovaihtoehtoja semiplimabin ollessa ensimmäinen hyväksytty hoito käyttöaiheessa. Semiplimabin tutkimusnäyttöön perustuen lääkeviranomainen on myöntänyt valmisteelle myyntiluvan ja tutkimusnäyttöä kertyy jatkuvasti lisää jo menossa olevista tutkimuksista ja kliinisessä käytössä.

**Lyhenteet**

CR	Complete response
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1, PD-L2	Programmed death-ligand 1, programmed death-ligand 2
PFS	Progression-free survival

Liitteet

Liite 1. Esimerkkikuvat semiplimabi-hoidon hoitovasteesta (Migden ym. 2018, Supplementary Appendix).

A

Baseline



Week 31



B

Baseline



Week 8



Lähteet

Gauci ML, Lanoy E, Champiat S ym. Long-Term Survival in Patients Responding to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy and Disease Outcome upon Treatment Discontinuation. *Clin Cancer Res*. 2019 Feb 1;25(3):946-956.

Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI ym. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl. May 20, 2019: 9526-9526.

Hillen U, Leiter U, Haase S ym. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European Journal of Cancer*. 2018; 96:34-43.

Falchook GS, Leidner R, Stankevich E ym. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016; 4:70.

Korhonen N, Ylitalo L, Luukkala T ym. Characteristics and Trends of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in a Patient Cohort in Finland 2006-2015. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(4): 412–416.

Migden MR, Rischin D, Schmults CD ym. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:341-51.

Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS ym. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl. May 20, 2019: 6015-6015.

Mojebi A. Systematic literature review and comparative efficacy of cemiplimab versus systemic treatments for advanced CSCC. Paper presented at: 14th EADO Congress & 9th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma / Skin Cancer Centers 2018.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer - Version 1.2020 - October 2, 2019. Saatavissa: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (18.10.2019)

NICE Final Appraisal document 2019. Saatavissa: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592/documents/final-appraisal-determination-document> (18.10.2019).

Papadopoulos KP, Crittenden M, Johnson M ym. A first-in-human study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody against programmed death-1 (PD-1), in combination with immunomodulators including hypofractionated radiotherapy (hfRT). Poster at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 3-7 2016. Saatavissa: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3024.

Papadopoulos KP, Owonikoko T, Johnson M, et al. REGN2810, a human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Initial safety and efficacy. Presented at ASCO Annual Meeting 2017. Saatavissa: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9503.

Petersen ET, Ahmed SR, Chen L ym. Review of systemic agents in the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncology*, 2019;15(27).

Poulaliou A, Legoupil D, Schoenlaub P ym. Itch and Pain Characteristics in Skin Carcinomas. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(5):697-8.



Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Feb;78(2):249-61.