

Zastosowanie leku Libtayo w raku podstawnocomórkowym skóry

The use of the drug Libtayo in the treatment of basal cell carcinoma.

mgr farm. Anna Widera

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik specjalizacji : mgr farm. Magdalena Musialska

Streszczenie:

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem skóry. Każdego roku zapada na niego 100–800 osób w przeliczeniu na grupę 100 000 osób rasy białej. Dostęp do nowych terapii u chorych, u których nie można przeprowadzić radioterapii ani leczenia chirurgicznego stanowi bardzo dużą, niezaspokojoną potrzebę medyczną. Lek Libtayo jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym u dorosłych w leczeniu rodzaju raka skóry zwanego rakiem podstawnocomórkowym skóry, gdy nowotwór jest miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, u pacjentów, którzy wykazują nietolerancję na użycie leku zwanego inhibitorem szlaku Hedgehog lub u których stwierdzono progresję choroby po takim leczeniu .

Cemiplimab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem w leczeniu chorych z zaawansowanym BCC po niepowodzenie leczenia HHI o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe:

rak podstawnocomórkowy skóry; cemiplimab; Libtayo

Wykaz skrótów:

BCC ang. basal cell carcinoma – rak podstawnocomórkowy skóry

laBCC ang. locally advanced basal cell carcinoma - miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry

mBCC ang. metastatic basal cell carcinoma - przerzutowy rak podstawnocomórkowy skóry

PD-1 ligand dla receptora programowanej śmierci PD-1

ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego

os- ang. overall survival - przeżycie całkowite

PTOK Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

HHI ang. Hedgehog inhibitors - inhibitory szlaku Hedgehog

ORR ang. overall response rate - odsetek odpowiedzi na leczenie

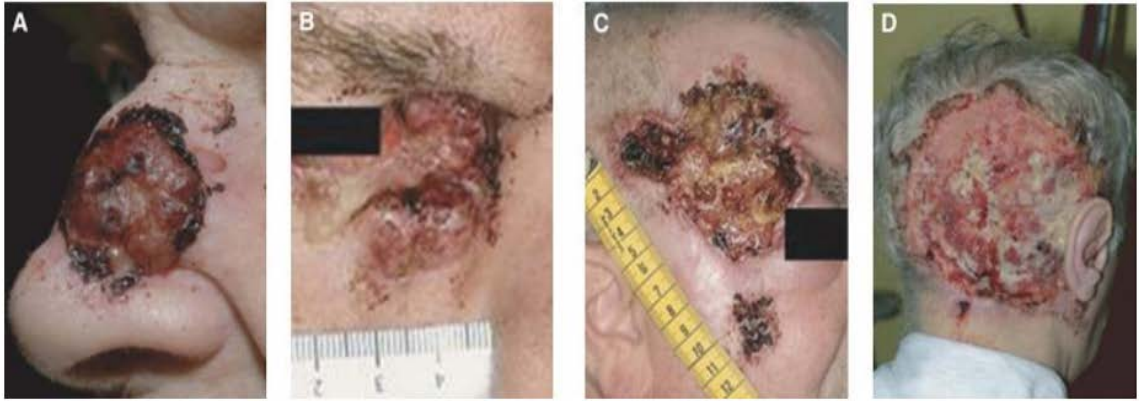
PFS ang. progression-free survival - czas wolny od progresji

mOS ang. modified overall survival - zmodyfikowany, całkowity czasu przeżycia

Rak podstawnocomórkowy skóry jest najczęściej diagnozowanym nowotworem skóry w Polsce. Stanowi 80% raków skóry. Wywodzi się z keranocytów i zaliczany jest do tzw. niebarwnikowych nowotworów skóry. Raki te cechują się naciekaniem okolicznych tkanek i niszczeniem sąsiadujących struktur, takich jak kości i chrząstki, co skutkuje między innymi defektami estetycznymi i pogorszeniem jakości życia, jak również odpowiadają za znaczną chorobowość w społeczeństwie. W zaawansowanym stadium obciążenia fizyczne obejmują ból, utratę krwi, anemię, zmęczenie, ryzyko infekcji (otwarte rany). Widoczne zniekształcenia struktur anatomicznych: oczu, nosa, ust i uszu oraz zniekształcenie dużych obszarów w wyniku rozprzestrzeniania się zmian wpływa na postrzegany przez chorych wygląd i samoocenę oraz może prowadzić do obniżenia jakości życia, ograniczenia w poruszaniu się lub funkcjonowaniu. Chorzy wycofują się z życia towarzyskiego i zawodowego.

Zdjęcia przedstawiają widoczny i destrukcyjny charakter zaawansowanego BCC[1][2]





Główne czynniki odpowiadające za coraz częstsze występowanie raków podstawnocomórkowych:

- zmiana stylu życia, sposobu ubierania się, „moda” na opaleniznę
- migracje ludzi o fototypie I, II i III skóry w regiony świata o dużym nasłonecznieniu
- zamieszkiwanie w rejonach górskich lub niskich szerokości geograficznych
- korzystanie z lamp emitujących promieniowanie UV (tzw. solariów)
- palenie tytoniu
- blizny po oparzeniach
- uwarunkowania genetyczne
- wiek powyżej 45 lat
- immunosupresja
- zakażenie onkogennym typem wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV)

Długotrwałe narażenie na promieniowanie słoneczne głównie w pierwszych dwóch dekadach życia bardzo często warunkuje zachorowanie na raka podstawnocomórkowego skóry. Dotyczy to głównie oparzeń słonecznych, zwłaszcza w dzieciństwie.

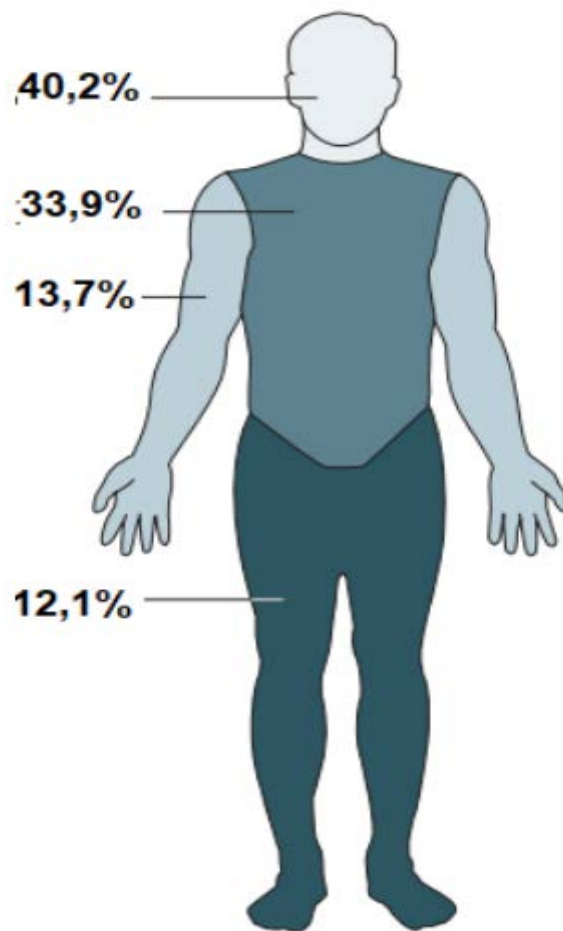
Istotnym czynnikiem rozwoju raków skóry jest narażenie zawodowe na promieniowanie UV u osób wykonujących pracę na świeżym powietrzu i nie stosujących żadnej formy fotoprotekcji

Rozwijający się BCC, może przybierać różne formy, często wyglądające jak otwarte owrzodzenie, błyszczący guzek, czerwona lub biała plama, u chorych o ciemniejszej karnacji zmiany mogą mieć kolor brązowy. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (tzn. osób w trakcie przewlekłej immunosupresji, z genetyczną predyspozycją do zachorowania na nowotwory skóry indukowane promieniowaniem UV) omawiane raki przebiegają agresywnie i mogą prowadzić do śmierci.

Rak podstawnocomórkowy może przybierać kilka postaci. Został podzielony na następujące podtypy:

- guzkowy rak podstawnocomórkowy (najczęstsza postać BCC)
- naciekający rak podstawnocomórkowy (wrzodziejący)
- powierzchniowy rak podstawnocomórkowy
- barwnikowy rak podstawnocomórkowy
- twardzinopodobny rak podstawnocomórkowy
- torbielowaty rak podstawnocomórkowy
- mieszany rak podstawnocomórkowy

Najczęstszy podtyp histologiczny BCC dominuje na głowie, zwłaszcza na policzkach, fałdach nosowo-wargowych, czole, powiekach, szyi i górnych częściach pleców. Wyglądem przypomina półprzezroczysty guzek z poszerzonymi drobnymi naczynkami. W środku może pojawić się niewielka ranka pokryta strupem. Usunięcie strupa powoduje krwawienie. Powierzchniowy BCC, drugi co do częstości występowania podtyp histologiczny jest często spotykany na tułowie i kończynach, rzadko w ciemieniowej części głowy.



Rysunek przedstawia miejsca najczęściej występującego pierwotnego BCC.[3]

Pierwszym krokiem w diagnostyce raka podstawnokomórkowego skóry jest dokładne badanie dermatologiczne. Lekarz ocenia zmiany skórne wizualnie, pozwala to na wstępne rozpoznanie. Badanie uzupełniane jest dermatoskopią, techniką pozwalającą na szczegółowe oglądanie zmian skórnych przy pomocy specjalnego narzędzia dermatoskopu.

Ostateczne rozpoznanie raka podstawnokomórkowego skóry stawiane jest na podstawie badania histopatologicznego. Polega ono na mikroskopowej ocenie wycinka skóry pobranego z podejrzanej zmiany. Biopsja skóry jest standardową procedurą w celu potwierdzenia diagnozy i określenia podtypu histologicznego raka. Wyniki badania histopatologicznego pozwalają nie tylko na potwierdzenie obecności nowotworu, ale także na zaplanowanie odpowiedniego leczenia.

W przypadkach zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, zwłaszcza gdy istnieje podejrzenie, że nowotwór mógł zacząć naciekać głębsze struktury, konieczne jest poszerzenie diagnostyki o badania obrazowe. Należą do nich:

- Zdjęcia rentgenowskie (RTG) - Pomagają w ocenie zajęcia przez nowotwór kości
- Tomografia komputerowa (CT) - Umożliwia szczegółową ocenę struktur anatomicznych, szczególnie w obrębie głowy i szyi
- Rezonans magnetyczny (MRI) - Jest najbardziej precyzyjną metodą obrazowania, zwłaszcza gdy istnieje potrzeba oceny nacieku nowotworowego na tkanki miękkie, nerwy czy naczynia krwionośne

W przypadku stwierdzenia w badaniu przedmiotowym lub w badaniu obrazowym powiększonych regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję cienkoigłową lub pobrać cały węzeł do badania histopatologicznego.

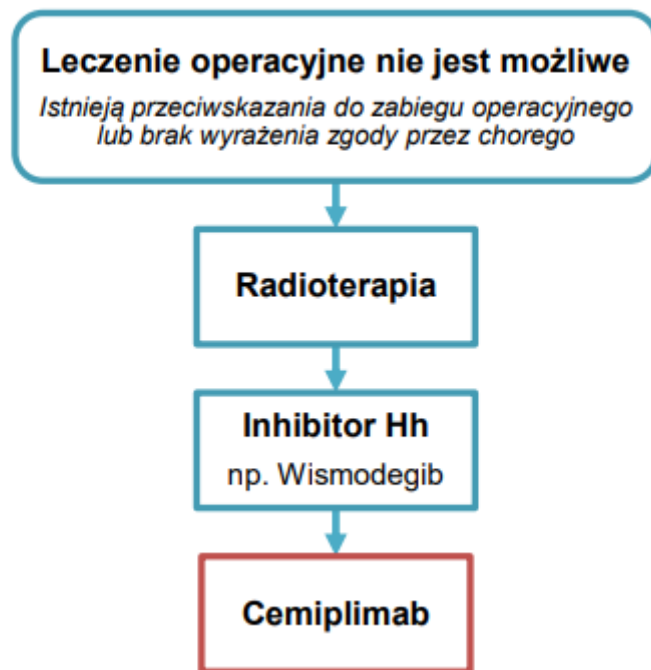
Rak podstawnokomórkowy skóry jest wysoce uleczalny, szczególnie gdy zostanie zdiagnozowany we wczesnym stadium. Leczenie zależy od lokalizacji, wielkości, stopnia zaawansowania nowotworu oraz ogólnego stanu pacjenta. Istnieje wiele metod leczenia, które można ogólnie podzielić na zabiegowe i zachowawcze. Najczęściej stosowaną metodą jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Jest to najszybsza oraz najskuteczniejsza metoda prowadząca do wyleczenia. Obecnie w Polskiej praktyce klinicznej standard terapeutyczny stosowany u dorosłych, u których stwierdzono objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niekwalifikującego się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii stanowi wismodegib (inhibitor HHI). Należy zauważyć, że u chorych, którzy otrzymują terapię HHI, może szybko rozwinąć się oporność na leczenie, ograniczając czas trwania odpowiedzi i korzyści kliniczne. Wysokie wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z terapią HHI spowodowały również konieczność rozważenia stosowania schematów przerywanych, obejmujących przerwy w leczeniu trwające do 8 tygodni.

Rozwój oporności został uznany za potencjalny problem przy stosowaniu takich przerywanych schematów leczenia HHI w zaawansowanym BCC. Dla chorych z miejscowo zaawansowaną oraz z przerzutową chorobą, którzy nie są kandydatami do radioterapii i leczenia chirurgicznego istnieje niewiele opcji leczenia. Należy podkreślić, że nadal brakuje dobrych jakościowo, porównawczych badań dotyczących różnych metod leczenia. Dostęp do nowych terapii u chorych po niepowodzeniu leczenia HHI, u których nie można przeprowadzić radioterapii ani leczenia chirurgicznego, stanowi bardzo dużą, niezaspokojoną potrzebę medyczną, na którą odpowiedź stanowi cemiplimab.

Cemiplimab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem w leczeniu chorych z zaawansowanym BCC po niepowodzeniu leczenia HHI o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną IgG4, wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne.

Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut.



Schemat przedstawia zalecane postępowanie terapeutyczne u chorych na raka podstawnocomórkowego skóry ze zmianą wysokiego ryzyka, u których leczenie operacyjne nie jest możliwe.[4]

Dowody kliniczne dla cemiplimabu pochodzą z badania EMPOWER BCC-1. Jest to badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy II. Liczba ośrodków: 38 (Kanada, Europa USA).

Liczba pacjentów laBCC: 84 mBCC: 54 Ogółem: 138.

Punktami końcowymi kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonego badania były:

- odpowiedź na leczenie
- jakość życia
- profil bezpieczeństwa

Badanie EMPOWER BCC-1 jest badaniem trwającym, niezakończonym. Cemiplimab został zarejestrowany w zaawansowanym BCC w oparciu o trwające badanie EMPOWER BCC-1 ze względu na udowodnioną skuteczność terapii oraz wysoce niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych terapii w populacji wnioskowanej, dla której nie ma alternatywnych, aktywnych form leczenia. Zaprezentowano wyniki dla

dłuższych dat odcięcia, które wskazują na utrzymywanie się skuteczności cemiplimabu w czasie.

Badanie EMPOWER BCC-1 jest badaniem jednoramiennym przez co nie było możliwe bezpośrednie porównanie interwencji i komparatora. Cemiplimab jest jedynym lekiem zarejestrowanym wleczeniu chorych z zaawansowanym BCC po niepowodzeniu leczenia HHI.

Chociaż cemiplimab był oceniany w badaniu bez komparatora, obserwowana obiektywna odpowiedź na leczenie ORR wynosząca w grupie mBCC i laBCC odpowiednio: 28,6 i 32,1% oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby PFS wynoszący 6,6 i 19,3 miesiąca uważa się za istotne klinicznie.

Wskaźnik kontroli choroby w grupie laBCC wynosił 79,8% (95% CI: 69,6; 87,7), natomiast wskaźnik trwałej kontroli choroby 59,5% (95% CI: 48,3; 70,1). Szacowany metodą K-M odsetek trwających odpowiedzi na leczenie u chorych z miejscowo zaawansowanym BCC po 6 i 12 miesiącach według niezależnego komitetu centralnego wynosił odpowiednio 90,9% (95% CI: 68,3%; 97,6%) i 85,2% (95% CI: 60,5%; 95,0). W grupie mBCC po 6 miesiącach wynosił 90%.

Wskaźnik zmodyfikowanego, całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich chorych z zaawansowanym BCC wynosił 25,7 miesiąca w momencie odcięcia danych. Wskaźnik zmodyfikowanego PFS wynosił 19,3 miesiąca w grupie laBCC i 6,6 miesiąca w grupie mBCC.

Wyniki te mają znaczenie kliniczne, ponieważ dotyczą leczenia drugiego rzutu w grupie chorych o bardzo złym rokowaniu i ograniczonych możliwościach leczenia. Większość chorych (97,1%) doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 45,7% zgłosiło zdarzenia o wysokim stopniu nasilenia (≥ 3 stopnia), które występowały u 35,3% chorych w grupie mBCC i 52,4% w grupie laBCC (wyższy odsetek jest prawdopodobnie spowodowany dłuższym czasem trwania leczenia w grupie laBCC).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wysokiego stopnia nasilenia w grupie chorych na BCC były: zapalenie jelita grubego (2,9%), zmęczenie (1,4%) i osłabienie (1,4%). Zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania obejmowały zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym. W grupie BCC liczba chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych była niewielka (2-4 chorych dla każdego zdarzenia).

Produkt leczniczy LIBTAYO® został zarejestrowany oraz wykazuje korzyści w leczeniu chorych z płaskonabłonkowym rakiem skóry, który jest bardzo podobny do BCC (wspólne pochodzenie z keratynocytów naskórka), zapewniając tym samym dodatkową wiarygodność skuteczności w leczeniu BCC.

Wyniki te są istotne klinicznie w analizowanej populacji, która jest nieliczna, nie ma dostępu do aktywnej terapii po niepowodzeniu leczenia HHI oraz doświadcza znacznej zachorowalności z powodu BCC. Biorąc pod uwagę wpływ choroby na wygląd fizyczny oraz psychospołeczne aspekty dobrego samopoczucia, jakość życia uznano za punkt końcowy istotny dla chorego.

Badanie EMPOWER BCC-1 potwierdza, iż jakość życia u chorych leczonych cemiplimabem co najmniej się utrzymywała; wiele miar HRQoL pozostało stabilnych (np. skala oceniająca funkcjonowanie i objawy) lub uległo poprawie (np. skala emocjonalna).

Dane z badania EMPOWER BCC-1 nie wskazują na żadne nowe zagrożenia związane z leczeniem cemiplimabem. Pomimo, iż połowa chorych doświadczyła AE o podłożu immunologicznym, to toksyczność związana z leczeniem może być skutecznie zarządzana w praktyce klinicznej poprzez odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dowody, uważa się, że cemiplimab zaspokaja część potrzeb chorych, ponieważ stanowi opcję II linii leczenia z możliwymi do opanowania zdarzeniami niepożądanymi, która zapewnia rozsądną jakość życia.

Bibliografia:

1. Charakterystyka Produktu leczniczego Libtayo
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230626159352/anx_159352_pl.pdf (dostęp: 05.07.2024)
2. Postępowanie diagnostyczno terapeutyczne u chorych na raki skóry zalecenia ekspertów
zalecenia_PTOK_tom1_21_Raki_skory_20211110.pdf (dostęp: 10.07.2024)
3. LIBTAYO® (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry
133_AW_OT.4231.54.2022_Libtayo_BCC_APD.pdf (dostęp: 10.07.2024)
4. Rekomendacja nr 5/2023z dnia 11 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacjiw sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab).
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/133/REK/2023%2001%2011%20BP%20RP%20nr%205_Libtayo%20publikacja%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 05.07.2024)
5. Zlecenia MZ 2022
<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/7927-zlecenie-133-2022> (dostęp: 05.07.2024)
6. Cemiplimab Expands Treatment Portfolio for Patients with Basal Cell Carcinoma
<https://www.onclive.com/view/cemiplimab-expands-treatment-portfolio-for-patients-with-basal-cell-carcinoma> (dostęp: 20.08.2024)
7. Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Dermatological Society
<https://www.termedia.pl/Basal-cell-carcinoma-Diagnostic-and-therapeutic-recommendations-of-Polish-r-nDermatological-Society,56,36826,1,1.html> (dostęp: 20.08.2024)