



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie [REDACTED] za opakowanie.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 – 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. Biorąc pod uwagę fakt, iż przerzuty występują u ok. 4% pacjentów oraz uwzględniając dane KRN za 2017 r. można szacować, że pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry w 2017 r. było ok. 81 – 108.*

*Zlecenie dotyczy osoby z rakiem płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) z obecnością przerzutów. Dotychczasowe leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, brachyterapia HDR. Obecnie zmiany są nieresekcyjne, brak jest możliwości kwalifikacji do ponownej radioterapii.*

*Zgodnie z ChPL Libtayo produkt ten w monoterapii jest zarejestrowany warunkowo do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1, N=59) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2, N=56). Zgodnie z zapisami raportu rejestracyjnego Libtayo, na podstawie badań farmakokinetycznych oraz klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oba schematy dawkowania uznano za klinicznie porównywalne. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies.

W abstraktach konferencyjnych (Rischin 2019, Guminski 2019 (abstrakty konferencyjne), raport EPAR) 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 44,6% (95%CI: 26,5; 61,3).

W kolejnym abstrakcie (Rischin 2020) według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 42,9% (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 (25,0%). 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 (utrzymującą się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) osiągnięto u 57,1% pacjentów (95%: 43,2; 70,3).

### Bezpieczeństwo stosowania

W grupie chorych poddanych leczeniu cemiplimabem 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 (ang. Treatment Emergent Adverse Events) należały: biegunka (17,9%), zmęczenie (28,6%) oraz nudności

(17,9%). Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  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. Należy jednak zauważyć, że EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny obowiązek przeprowadzenia badania porejestacyjnego w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CEM w stałej dawce w praktyce klinicznej.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto jednego opakowania leku zawierającego jedną fiolkę 350 mg/ 7 ml oszacowany na podstawie zleceń wynosi ██████████, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta to od ██████████. Koszt ten jest ██████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ kosztu 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem, wynoszącego ok. 169 tys. PLN brutto.

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

Na podstawie danych epidemiologicznych należy przyjąć, że populacja docelowa pacjentów wyniesie 50 osób rocznie. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 50 pacjentów przez 3-miesiące, przyjmując koszty leku Libtayo na podstawie zleceń MZ wyniesie od ██████████. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zleceniach MZ dotyczących tego samego leku pojawiają się dwie różne ceny preparatu Libtayo, co ma istotny wpływ na estymowane wydatki.

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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.

Eksperti kliniczni prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr Wiesław Bał, ankietowani przez Agencję jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali leczenie objawowe.

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

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowań nr: OT.422.54.2020 OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020 „Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5); rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4)”, data ukończenia: 10.06.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).