



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 151/2020 z dnia 22 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 szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: 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 szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku [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 szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4) z obecnością przerzutów. Dotychczasowe leczenie obejmowało: leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia uzupełniająca (cisplatyna + navelbina), brachyterapia HDR – Ir-192 (rak płaskonabłonkowy nierogowacielący G3).

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. (95%CI: 10,3; 24,3).

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 (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 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 ≥ 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 porejestracyjnego 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 [REDAKTOWANE], natomiast koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta to [REDAKTOWANE].

Koszt ten jest [REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE]. 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.

Eksperci 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.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych 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)*).