



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 226/2020 z dnia 14 września 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
(ICD-10: C44.7)

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, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD-10: C44.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy) stanowi 15-20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano populację pacjentów z tym rozpoznaniem na około 2022-2696 osób. Biorąc pod uwagę, że przerzuty występują u około 4% pacjentów, liczebność populacji z przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym skóry można oszacować na 81-108 pacjentów.

Wniosek dotyczy pacjenta, który w związku z rakiem skóry nogi był wielokrotnie operowany i poddawany radioterapii. Obecnie doszło do rozsiewu do węzłów chłonnych, a patologiczna masa jest obecna w miednicy mniejszej. Zmiany są nieoperacyjne. Nie ma też możliwości zastosowania chemioterapii pochodnymi platyny, ze względu na wystąpienie ostrej niewydolności nerek po podaniu gentamycyny.

Zgodnie z ChPL Libtayo, produkt ten 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.

W ramach dotychczasowych ocen tego produktu leczniczego, Rada Przejrzystości wydała cztery pozytywne opinie dotyczące finansowania w ramach RDTL we wskazaniach odnoszących się do raka skóry.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu włączono jedno, otwarte badanie II fazy: BADANIE 1540, z udziałem pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). 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.

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w abstrakcie i posterze konferencyjnym Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) oraz 42,9% (95% CI: 29,7; 56,8) w grupie CEM 1 i CEM 2 (mediana okresu obserwacji 18,5 mies. oraz 17,3 mies.). Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło w grupie CEM dawkowanego w zależności od masy ciała 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5) oraz 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8) w grupie ze stałym dawkowaniem. Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto odpowiednio u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5) oraz 57,1% pacjentów (95%: 43,2; 70,3) w grupie CEM 1 i CEM 2.

W ocenie niezależnej komisji, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych w żadnej z grup. W doniesieniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących OS i PFS u pacjentów z przerzutowym CSCC. Podano natomiast skumulowane dane dotyczące całkowitej populacji objętej badaniem (mCSCC + laCSCC) – mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 10,3; 24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1%; 79,2%) i 44,2% (95% CI: 36,1%; 52,1%).

Najnowsze dane dotyczące jakości życia pacjentów uczestniczących w BADANIU 1540 raportowano w posterze konferencyjnym Migden 2020 (analiza post-hoc). W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30. W 3. cyklu leczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia (LSM= -14,3 pkt, $p < 0,0001$). Istotną statystycznie poprawę w ramach

domeny Globalna ocena stanu zdrowia raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej.

Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF/EADO/EORTC 2020 rekomendują, by u pacjentów z przerzutowym lub 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). Inhibitory EGFR i chemioterapia w połączeniu z inhibitorami EGFR są natomiast zalecane w razie nieuzyskania odpowiedzi lub nietolerancji przeciwciał anty-PD-1.

W wytycznych NCCN 2.2020 jako opcje preferowane w raku przerzutowym lub nawrotowym, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii, wskazywane są cemiplimab i pembrolizumab.

Bezpieczeństwo stosowania

W BADANIU 1540 leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 7,3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej 3. raportowano u 48,7% pacjentów, przy czym u 17,1% pacjentów określono je jako związane ze stosowanym leczeniem – najczęściej były to: zapalenie płuc (2,6%), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie jelita grubego (1,0%) i biegunka (1,0%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie oceniającym EMA wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, ze względu na istnienie niewielu opcji leczenia systemowego, które wykazują skuteczność. Korzyści kliniczne obserwowane po zastosowaniu cemiplimabu w tej populacji są zachęcające i uznano je za klinicznie istotne ze względu na wpływ na ORR. Z tego względu uznano, że korzyść kliniczna przewyższa ryzyko związane z toksycznością i bezpieczeństwem, które uznano za możliwe do opanowania przy postępowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL i informacji dla pacjenta. Chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka można uznać za pozytywny.

Konkurencyjność cenowa

W świetle zlecenia Ministerstwa Zdrowia koszt brutto 3-miesięcznej terapii jest wysoki i wynosi ██████████ brutto.

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

Populacja docelowa została oszacowana przez ekspertów klinicznych na 40-50 pacjentów, co mogłoby skutkować wpływem na budżet płatnika na poziomie ██████████ brutto. Ocena ta miała jednak miejsce w związku z opiniowaniem

poprzednich zleceń dotyczących tego produktu leczniczego – we wskazaniach dotyczących skóry owłosionej głowy i szyi, innych i nieokreślonych części twarzy oraz skóry tułowia. W tym kontekście należy zwrócić uwagę, że główną lokalizacją raka płaskonabłonkowego jest właśnie skóra twarzy, skóra okolicy czołowo-ciemieniowej u łysych mężczyzn oraz skóra grzbietów rąk, a także błony śluzowe i ich okolice oraz skóra tułowia.

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

Eksperti kliniczni, jako terapię alternatywną, wskazali leczenie objawowe, przy czym chemioterapia nie jest skuteczna w ocenianym wskazaniu. W świetle natomiast wytycznych europejskich i amerykańskich ewentualny komparator mógłby stanowić pembrolizumab stosowany off-label.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label. Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu we wskazaniu nawrotowy/przerzutowy rak płaskonabłonkowy podlega obecnie ocenie w ramach dwóch badań jednoramiennych – CARSKIN i KEYNOTE-629. Ich wyniki są dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, zaprezentowano je przy tym łącznie dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem skóry, co każe interpretować je z ostrożnością, gdyż odnoszą się one do populacji szerszej niż analizowana.

W opinii Rady Przejrzystości oceniany wniosek należy uznać za zasadny.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.102.2020 „Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7)”.
Data ukończenia: 9.09.2020 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).