

## Rekomendacja nr 83/2020

z dnia 16 listopada 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach  
programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka  
kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12,  
C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową wnioskowanej technologii.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową.

W ocenie klinicznej uwzględniono wyniki dwóch badań nierandomizowanych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu u chorych z rakiem kolczystokomórkowym skóry (EMPOWER-CSCC-1, R2810-ONC-1423), czterech badań retrospektywnych odnoszących się do skuteczności leczenia komparatorem oraz jednego przeglądu systematycznego

Ze względu na brak badań porównawczych, przeprowadzono porównie pośrednie zestawiając wyniki z poszczególnych badań włączonych do analizy klinicznej, co charakteryzuje się niepewnością wnioskowania. Wobec braku innych dowodów naukowych, przyjęte postępowanie zostało uznane za uzasadnione.

Wzięto pod uwagę, że wyniki zestawienia jakościowego pomiędzy cemiplimabem (CEM) a najlepszą dostępną terapią (BAT) sugerują, że stosowanie CEM w populacji docelowej może wiązać się z korzyściami klinicznymi w zakresie dłuższej mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie, dłuższego przeżycia całkowitego oraz dłuższego przeżycia wolnego od progresji.

Ponadto, zgodnie z przeglądem systematycznym [redacted]

Jednocześnie przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oceniana technologia [redacted]. Wobec powyższego zasadnym jest zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing schemes, RSS) o korzystniejszych warunkach lub opartego o efekty RSS.

Z kolei w analizie wpływu na budżet prognozowany wzrost wydatków związany z finansowaniem leku Libtayo w populacji docelowej, z perspektywy NFZ, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka oszacowano na: [redacted]

Ponadto należy mieć na względzie, że cemiplimab jest opcją leczenia rekomendowaną przez CADTH, SMC, HAS oraz NICE.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329 – proponowana cena zbytu netto [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Rak kolczystokomórkowy skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka płaskiego skóry (squamous cells). Przyczyną jego rozwoju jest anormalna proliferacja keratynocytów skóry i jej przydatków. Uznawany jest za drugi pod względem częstości występowania inny niż czerniak nowotwór złośliwy skóry (NMSC, nonmelanoma skin cancer; ICD-10: C44), zaraz po raku podstawnokomórkowym skóry (BCC; basal cell carcinoma).

Zgodnie z najnowszymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba zachorowań na NMSC w 2016 roku wynosiła 12 145. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił: 13,2 na 100 tys. wśród kobiet i 16,7 na 100 tys. wśród mężczyzn. Według danych KRN, NMSC najczęściej diagnozowany jest u pacjentów powyżej 65 roku życia. Nowsze dane pochodzące z 2018 roku i zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności dla NMSC wynosi 4,3 na 100 tys., w tym 3,5 na 100 tys. u kobiet oraz 5,6 na 100 tys. u mężczyzn.

Według danych KRN w 2016 roku odnotowano 907 zgonów z powodu NMSC, z czego 472 zgony wystąpiły u kobiet, a 435 u mężczyzn. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły: 0,5 na 100 tys. u kobiet i 1,1 na 100 tys. u mężczyzn. Nowsze dane pochodzące z 2018 roku i zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności dla NMSC wynosi 2,8 na 100 tys., w tym 1,8 na 100 tys. u kobiet oraz 4,4 na 100 tys. u mężczyzn. Brak jest szczegółowych danych odnośnie do umieralności na cSCC w Polsce

Rak kolczystokomórkowy jest nowotworem o stosunkowo niskiej złośliwości, ogólne rokowanie pacjentów jest bardzo dobre, a wyjątek stanowi wąska grupa pacjentów o agresywnym przebiegu nowotworu. Przeżycie pacjentów z cSCC uzależnione jest od stopnia zaawansowania oraz ryzyka nawrotu nowotworu. O ile prognoza pacjentów z pojedynczym guzem pierwotnym jest dobra,

z odsetkiem 5-letnich przeżyć wynoszącym >90%, o tyle w przypadku nawrotów oraz choroby zaawansowanej, rokowanie pacjentów jest niekorzystne.

Zarówno obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, jak i przerzutów odległych jest związana ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zgonu w wyniku choroby. Wskaźniki 5-letniego przeżycia u pacjentów z regionalnymi przerzutami do węzłów chłonnych wynoszą zwykle ok. 25–35%, natomiast z przerzutami odległymi wskaźniki 2-letniego przeżycia nie przekraczają zwykle 50%, a 5-letniego 10%. Znacznie gorsze rokowanie obserwuje się również u pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie leczenia chirurgicznego - u pacjentów nieoperacyjnych wskaźniki 3-letniego przeżycia wynoszą około 30%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii należy uznać: najlepszą dostępną terapię (BAT, best available therapy), rozumianą jako:

- leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, z/bez
- chemioterapia systemowa o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, 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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Libtayo jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (ang. mCSCC - metastatic cutaneous squamous cell carcinoma lub laCSCC - locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranym komparatorem.

Do analizy klinicznej włączono:

- dwa badania bez randomizacji oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu:
  - EMPOWER-CSCC-1 – jednoranienne, prospektywne, otwarte badanie II fazy, do którego włączono 193 chorych z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC);
  - R2810-ONC-1423 - jednoranienne, prospektywne, otwarte badanie I fazy, do którego włączono 26 chorych z inwazyjnym cSCC;
- cztery badania bez randomizacji oceniające komparator (BAT):
  - DecOG – wielośrodkowe badanie retrospektywne, do którego włączono 190 chorych z zaawansowanym lub przerzutowym cSCC, interwencje obejmowały: leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia (50%), leczenie systemowe, w tym związki platyny ± leczenie chirurgiczne ± radioterapia (22%), opieka hospicyjna (28%). Kointerwencję stanowiło leczenie immunosupresyjne;
  - Sun 2019 – wielośrodkowe badanie retrospektywne, do którego włączono 72 chorych z cSCC zlokalizowanym w obrębie głowy i szyi, interwencje obejmowały: paliatywna radioterapia (58%), paliatywna chemioterapia (11%), cetuksymab (6%), opieka hospicyjna (25%), kointerwencje: leczenie immunosupresyjne (56%): prednizon, cyklosporyna, azatopryna, syrolimus, takrolimus, mykofenolan mofetylu;
  - Jarkowski 2016 – jednośrodkowe badanie retrospektywne, do którego włączono 25 chorych zaawansowanym lub przerzutowym cSCC, interwencje obejmowały: polichemioterapia: 68%, monochemioterapia: 32%, związki platyny: 72%, taksany: 76%, cetuksymab: 48%, kointerwencje: radioterapia: 8%.
  - Ogata 2020 – wielośrodkowe badanie retrospektywne, do którego włączono 130 chorych z cSCC, interwencje obejmowały: leczenie systemowe oparte na związkach platyny (57%) (cisplatyna ± 5FU – 28%), leczenie systemowe bez związków platyny (43%). Kointerwencję stanowiła radioterapia (48%).

Ponadto do analizy włączono przegląd systematyczny

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała istnienie niejednorodności pomiędzy badaniami dla cemiplimabu oraz badaniami dla komparatora.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie polegające na zestawieniu jakościowym wyników z włączonych do analizy badań.

Zestawienie było możliwe w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (odsetki ORR, CR, PR) oraz czas jej trwania (mediana),
- przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite (mediana i prawdopodobieństwo przeżycia w 12. i 24. mies.),
- wybrane punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.

Interpretując wyniki zestawienia należy mieć jednak na uwadze istotną różnicę w jakości danych, a więc też ich wiarygodności.

## Skuteczność

### EMPOWER-CSCC-1 (główne badanie analizy)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną na leczenie cemiplimabem wynosił 44%, w tym u 11% zaobserwowano odpowiedź całkowitą, a u 33% – częściową.

Kontrolę choroby (DCR) odnotowano u 72% leczonych, przy czym u 61% kontrola choroby miała charakter długoterminowy (DCR przez  $\geq 105$  dni).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wynosiła 2 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. DOR  $\geq 6$  mies. odnotowano u 75% chorych.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 18,4 mies. Szacowane przeżycie wolne od progresji wynosiło 66%, 53% i 44% odpowiednio po 6, 12 i 24 miesiącach.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Szacowane przeżycie całkowite wynosiło 86% i 78% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach.

Wyniki w podgrupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania (mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W) były zbliżone.

Jakość życia oceniono na podstawie skali EORTC QLQ-C30. Nie odnotowano istotnych zmian w zakresie jakości życia w trakcie terapii cemiplimabem za wyjątkiem zmniejszenia dolegliwości bólowych.

### Porównanie pośrednie cemiplimab vs BAT – zestawienie jakościowe

#### Odpowiedź na leczenie

- wartości odsetków odpowiedzi na leczenie były wyższe w badaniach dla komparatora w porównaniu do wyniku uzyskanego w badaniu EMPOWER-CSCC-1: grupa BAT 50% vs grupa cemiplimabu 44%.

#### Przeżycie wolne od progresji

- Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem mediana PFS była dłuższa niż wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem chemioterapii opartej na związkach platyny;
- Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w grupie cemiplimabu było wyższe niż w grupie stosującej chemioterapię opartą na związkach platyny zarówno po 12 mies. (53% vs 47%), jak i po 24 mies. (44% vs 20%).

#### Przeżycie całkowite

- wyższe u pacjentów leczonych cemiplimabem niż w grupie BAT zarówno po 12 mies. (86% vs 59%), jak i po 24-mies. (78% vs 35%).
- Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano chemioterapię opartą na związkach platyny mediana wynosiła 15,1 mies.

#### Wnioski z opracowań wtórnych



## Bezpieczeństwo

### EMPOWER-CSCC-1 i R2810-ONC-1423

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) o stopniu nasilenia  $\geq 3$  odnotowano u 38% w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz 45% niezależnie od schematu dawkowania, podobnie TEAE uznane za ciężkie odnotowano odpowiednio u 38% i 35% chorych. Z kolei ciężkie TEAE związane z leczeniem występowały odpowiednio 7% i 8%.

Zaraportowano 1 zgon w wyniku TEAE związanego z leczeniem. Do najczęściej raportowanych szczegółowych TEAE ( $\geq 15\%$ ) należały: zmęczenie, biegunka, mdłości i świąd.

W obu badaniach oceniano TEAE związane z układem immunologicznym, które odnotowano u 16% i 26%, odpowiednio w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz niezależnie od schematu dawkowania. Do najczęściej raportowanych należała niedoczynność tarczycy (odpowiednio 11% i 10%).

### Porównanie pośrednie cemiplimab vs BAT – zestawienie jakościowe

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa było możliwe w odniesieniu do punktu końcowego, jakim jest zaprzestanie leczenia z powodu AE.

Wyniki zestawienia wskazują na podobny odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE w grupie cemiplimabu i w grupie BAT (po 8%).

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Libtayo do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: biegunka, wysypka, świąd oraz zmęczenie.

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Większość reakcji o podłożu immunologicznym pojawia się w trakcie leczenia cemiplimabem, mogą one jednak również wystąpić po odstawieniu tego leku.

U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego.

### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji z komparatorami oraz konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania. Ponadto nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu, pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, natomiast jedyne dowody naukowe dla komparatora to nierandomizowane badania retrospektywne, przeprowadzone na niewielkich próbach.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) podmiot odpowiedzialny zaproponował

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania interwencji ocenianej (produkt leczniczy Libtayo, cemiplimab) z najlepszą dostępną terapią (BAT).

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty stosowanych leków,
- podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii i terapii paliatywnej przed progresją i po progresji,
- koszty leków stosowanych w kolejnej linii terapii,
- koszty leczenia AE.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii CEM i BAT zaczerpnięto z badań włączonych do AKL. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania EMPOWER-CSCC-1.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ, dlatego odstąpiono od ich przedstawiania.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: ██████████
- bez uwzględnienia RSS: ██████████

Oszacowane wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) znajdują się ██████████ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Uwzględniając powyższe wartości dla ICUR progowa cena zbytu netto przy aktualnym progu opłacalności wynosi:

- z uwzględnieniem RSS: ██████████ PLN

Oszacowana wartość progowa jest ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami, a co za tym idzie niepewność dotycząca przyjętej efektywności porównywanych terapii.

### Obliczenia własne Agencji

Analitycy nie przeprowadzili dodatkowych obliczeń własnych.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

*Poniżej przedstawiono kalkulację CZN w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.*

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Libtayo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora wynosi: ████████ PLN

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorcy. Wyniki analizy z obu perspektyw były zbliżone.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj:



- koszty leków wraz z ich podaniem,
- koszty kwalifikacji do programu,
- Koszty paliatywnej operacji,
- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszt monitorowania terapii w stanie przed progresją,
- Koszt monitorowania terapii w stanie progresji,
- Koszt terapii systemowej stosowanej po progresji,
- Koszt opieki terminalnej.

Określono również udziały w rynku CEM na podstawie badania anietowego wśród ekspertów.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego:

- w wariantcie z uwzględnieniem RSS o ok.:

[REDACTED]

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS o:

[REDACTED]

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, wobec tego ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet;
- oszacowanie wielkości populacji oparte na danych epidemiologicznych wraz z przyjmowaniem arbitralnych założeń i opinii ekspertów.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że kluczowym ograniczeniem przeprowadzonych analiz jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie jest możliwe wiarygodne określenie skuteczności CEM w porównaniu z BAT.

Mając na względzie powyższe za zasadne wydaje się, aby wnioskodawca zaproponował korzystniejszy lub oparty o efekty instrument dzielenia ryzyka.

### **Uwagi do programu lekowego**

Analitycy i eksperci nie zgłosili uwag do zapisów zaproponowanego programu lekowego.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na:

[REDACTED]

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności umożliwią pokrycie kosztów związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.

Przy uwzględnieniu RSS zaproponowanego przez wnioskodawcę wynoszą one [REDACTED] w trzyletnim horyzoncie czasowym.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego leczenia:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2020,
- European Dermatology Forum/European Association of Dermato-Oncology/European Organization of Research and Treatment of Cancer - EDF/EADO/EORTC 2020,

Najnowsze amerykańskie i europejskie wytyczne (NCCN 2020, EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, iż u pacjentów z zaawansowanymi postaciami cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii, preferowane jest leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1. Cemiplimab uznaje się za opcję preferowaną.

Wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że w drugiej kolejności (w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji immunoterapii) można zastosować cetuksymab w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią. Pacjentom zaleca się także udział w badaniach klinicznych. W przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do leczenia powyższymi opcjami lub nie mają możliwości udziału w badaniach klinicznych, można u nich rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o związki platyny (cisplatyna ± 5FU, karboplatyna). Wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że zarówno cetuksymab, jak i inne wymieniane opcje z zakresu chemioterapii systemowych nie zostały zarejestrowane do leczenia zaawansowanego cSCC.

Pozostałe (opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Libtayo) wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują żadnej preferowanej opcji terapeutycznej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC, poza udziałem w badaniach klinicznych, a jako główną przyczynę tego stanu podają brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które potwierdzałyby skuteczność którejkolwiek

z dostępnych opcji terapeutycznych. Do najczęściej wymienianych przez wytyczne opcji terapeutycznych należą:

- pochodne platyny (np. cisplatyna, karboplatyna), stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi substancjami (np. 5-fluorouracylem, interferonem i kwasem cis-retinowym, windezyną lub bleomycyną)
- inhibitory EGFR, np. cetuksymab, gefitynib, panitumumab

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii (CADTH 2020, HAS 2020, SMC 2020, NICE 2019). W dokumentach zwracano głównie uwagę na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne docelowej grupy chorych, a przede wszystkim na fakt, iż populację tę stanowią osoby w podeszłym wieku, u których ze względu na toksyczność chemioterapii nie może być zastosowana. Podkreślono ponadto, że cemiplimab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia.



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.396.2020.13.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”
2. Raport nr OT.4331.33.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”