



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku
w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu
lekowego: [REDACTED]

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod EAN: 05909991408329, w ramach programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED], w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmodyfikowania propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), zapewniającego [REDACTED].

Rada nie zgłasza uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak kolczystokomórkowy skóry (cSCC) (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) wywodzi się z komórek nabłonka płaskiego skóry. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi: 13,2 na 100 tys. wśród kobiet i 16,7 na 100 tys. wśród mężczyzn.

W przebiegu klinicznym cSCC charakteryzuje się naciekającym wzrostem i przerzutami do węzłów chłonnych. Zazwyczaj rokowanie jest dobre, z odsetkiem 5-letnich przeżyć wynoszącym >90%, jednakże u pacjentów z regionalnymi przerzutami do węzłów chłonnych, wskaźniki 5-letniego przeżycia wynoszą zwykle ok. 25–35%, natomiast z przerzutami odległymi jedynie 10%. U pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie leczenia wskaźniki 3-letniego przeżycia wynoszą około 30% [APD 2020].

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Poprzez blokowanie receptorów PD-1 cemiplimab nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. Wniosek dotyczy zastosowania cemiplimabu w leczeniu



zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Dowody naukowe

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu pochodzą z dwóch badań nierandomizowanych: fazy I – R2810-ONC-1423 oraz fazy II – EMPOWER-CSCC-1, przy czym badanie EMPOWER-CSCC-1 stanowiące główne źródło danych, było także podstawą rejestracji leku. Dane porównawcze dla terapii alternatywnych (BAT) pochodzą z nierandomizowanych, retrospektywnych badań niskiej jakości, w których stosowano związki platyny (Jarkowski 2016, DeCOG), paliatywną radioterapię oraz opiekę hospicyjną (Sun 2019).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu EMPOWER-CSCC-1 nie została osiągnięta. Szacowane przeżycie całkowite wyniosło 86% i 78% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 18,4 miesiąca, a szacowane przeżycie wolne od progresji 66%, 53% i 44% odpowiednio po 6, 12 i 24 miesiącach.

U pacjentów stosujących chemioterapię opartą na związkach platyny mediana OS osiągnęła 15,1 miesiąca, a u pacjentów stosujących wyłącznie leczenie paliatywne (pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, którzy w większości otrzymywali paliatywną radioterapię lub opiekę hospicyjną) mediana przeżycia wyniosła 4,7 miesiąca.

Estymowane przeżycie całkowite u pacjentów leczonych cemiplimabem było wyższe niż w grupie BAT zarówno po 12 miesiącach (86% vs 59%), jak również w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (78% vs 35%). Prawdopodobieństwo przeżycia w 24-mies. okresie obserwacji w grupie cemiplimabu było 2-krotnie wyższe niż w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na związkach platyny i 5-krotnie wyższe niż w grupie stosujących wyłącznie leczenie paliatywne.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną na leczenie cemiplimabem wyniósł 44%, w tym u 11% odpowiedź miała charakter całkowity, a u 33% – częściowy. Kontrolę choroby zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej lub choroby stabilnej w pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie (tj. po ok 56 dniach leczenia) odnotowano u 72% leczonych, a u 61% kontrola choroby miała charakter długoterminowy (DCR przez ≥ 105 dni).

Odsetki odpowiedzi na leczenie w grupie cemiplimabu i BAT były zbliżone (44% vs 50%), przy czym w grupie stosującej cemiplimab blisko 4-krotnie częściej odpowiedź na leczenie miała charakter całkowity (11% vs 3%). Największe korzyści dotyczyły jednak czasu utrzymania się odpowiedzi na leczenie, gdyż pacjenci w grupie BAT bardzo szybko tracili uzyskaną odpowiedź (mediana DOR < 5 mies.).

Nie wykazano istotnych zmian w zakresie jakości życia w trakcie terapii cemiplimabem. Jedynie w podskali, oceniającej dolegliwości bólowe, wykazano

poprawę. Dostępne dane wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u około 8% leczonych pacjentów. Do najczęściej raportowanych szczegółowych TEAE ($\geq 15\%$) należały: zmęczenie, biegunka, mdłości i świąd. Często występującym działaniem niepożądanym była niedoczynność tarczycy, która pojawiła się u około 10% pacjentów.

Wytyczne kliniczne, wydane po dopuszczeniu cemiplimabu do obrotu (NCCN 2020, EDF/EADO/EORTC 2020, Rutkowski 2020) uznają jego stosowanie za opcję preferowaną w przypadku pacjentów z zaawansowanymi postaciami raka kolczystokomórkowego, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii. Ekspert kliniczny wskazał na zasadność stosowania ocenianego produktu leczniczego w proponowanym wskazaniu.

Problem ekonomiczny

W przeprowadzonej analizie w 30-letnim horyzoncie czasowym stosowanie cemiplimabu w miejsce terapii BAT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł z perspektywy NFZ w wariancie z RSS [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] ustawowego progu opłacalności.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że w perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się [redacted] w wariancie z RSS o ok.: [redacted].

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne (CADTH 2020, HAS 2020, SMC 2020, NICE 2019) są pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne docelowej grupy chorych oraz na fakt, że populację tę stanowią osoby starsze, u których cytotoksyczna chemioterapia nie może być zastosowana.

Główne argumenty decyzji

Cemiplimab jest lekiem o zadowalającej skuteczności w populacji pacjentów z cSCC, dla których możliwości terapeutyczne są bardzo ograniczone. Jego stosowanie wiąże się z szansą na wydłużenie przeżycia, jak również z osiągnięciem stabilizacji choroby przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Wytyczne kliniczne wskazują, że lek jest preferowany u pacjentów z zaawansowanymi postaciami raka kolczystokomórkowego, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii. Rekomendacje refundacyjne są pozytywne. Niemniej, analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie leku [redacted]. Biorąc powyższe dane pod uwagę, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem zaproponowania zmodyfikowanej propozycji RSS, pozwalającej na [redacted].

Uwaga Rady

Rada stoi na stanowisku, iż wobec braku aktualnie przekonujących badań klinicznych i rejestracji leku przez EMA w 2019 r., program lekowy powinien być podsumowany po 2 latach jego funkcjonowania, wyniki upublicznione i przedstawione AOTMiT do weryfikacji.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.33.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego:

_____”. Data ukończenia: 6 listopada 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Regeneron Ireland Designated Activity Company.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company 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.