



Rekomendacja nr 106/2022

z dnia 21 listopada 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia cemiplimabu do ww. programu lekowego w pierwszej linii leczenia pacjentów [redacted] niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), w którym pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, aktualnie otrzymują leczenie pembrolizumabem.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można zauważyć, że skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu i pembrolizumabu są zbliżone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

- wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść CEMI dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie;
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla jakości życia, całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby oraz progresji choroby.

Wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką porównania pośredniego, a także faktem, iż wyniki analizy pochodzą z analizy w podgrupie (w badaniach pacjenci mieli III lub IV stopień zaawansowania choroby niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, a analizowana populacja to pacjenci [redacted] NDRP z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$). Ponadto niektóre wyniki z porównania pośredniego nie są w pełni spójne z wynikami przeglądów systematycznych włączonych do analizy (He 2022, Zhang 2022).

W analizie nie uwzględniono atezolizumabu, który, z racji toczącego się postępowania refundacyjnego, stanowi potencjalny komparator.

W porównaniu pośrednim leków Tecentriq (atezolizumab) i Keytruda (pembrolizumab) skuteczność atezolizumabu była zbliżona do skuteczności pembrolizumabu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, obiektywnego odsetka odpowiedzi i czasu do pogorszenia choroby.

Według oszacowań analizy ekonomicznej koszty inkrementalne przyjmują wartość [redacted]. Terapia cemipimabem jest więc [redacted] od terapii pembrolizumabem. Należy mieć na uwadze, że przyjęty horyzont czasowy [redacted].

Wyniki analizy minimalizacji kosztów [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Libtayo we wnioskowanym programie lekowym, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Wynik zależy jednak od wartości [redacted].

Mając na uwadze istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo, pod warunkiem [redacted].

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., GTIN: 05909991408329, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł

w programie lekowym: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1231.0, Cemiplimab.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się grupę nowotworów o lokalizacji w oskrzelach (dróg oddechowych) i mięszu płucnym. Do typowych objawów należą ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wyjątkowa skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

NDRP różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością. Mutacje w genie EGFR, rearanżacje genu ALK oraz mutacje w genie ROS1 uznaje się za zmiany molekularne o znaczeniu klinicznym.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną ok. 30% i 17%, odpowiednio u mężczyzn i kobiet, wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w 2018 roku - odpowiednio ok. 16 000 i 8 000 zgonów). W 2020 roku z 74,5 tys. pacjentów z rakiem płuc odnotowano 26 tys. zgonów.

Ogółem 5-letnie przeżycie osiąga ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano lek dostępny dla ocenianej populacji w programie B.6 tj. pembrolizumab.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Obecnie trwa proces refundacyjny dla leku Tecentriq (atezolizumab) w [REDAKTOWANE]. Z tego względu Tecentriq stanowi potencjalny komparator dla Libtayo.

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Libtayo jest wskazany:

- w monoterapii jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje:
 - miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii
 - lub przerzutowy NSCLC

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) 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
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. laBCC – *locally advanced basal cell carcinoma* lub mBCC – *metastatic basal cell carcinoma*), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. *hedgehog pathway inhibitor*).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Populacja wnioskowana

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.

Do analizy klinicznej włączono otwarte, wieloośrodkowe badanie pierwotne III fazy z randomizacją:

- EMPOWER Lung 1 - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu (CEMI) z chemioterapią dwulekową (CHT) w leczeniu pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$. Liczba pacjentów: 710 [CEMI 356, CHT 354],

Mediana okresu obserwacji:

- w populacji pacjentów ITT:
 - cemiplimab 13,1 mies.
 - chemioterapia 13,1 mies.
- u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1:
 - cemiplimab 10,8 mies.
 - chemioterapia 10,9 mies.

Dodatkowo celem porównania wnioskowanej technologii z komparatorem do analizy klinicznej włączono badania:

- KEYNOTE-024 - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMB) z chemioterapią dwulekową (CHT) w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$. Liczba pacjentów: 305 (PEMB 154, CHT 151), Mediana okresu obserwacji 59,9 mies.

- KEYNOTE-042 - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMB) z chemioterapią dwulekową (CHT) w populacji pacjentów z NDRP [redacted] i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$. Liczba pacjentów: 1274 (PEMB 637, CHT 637), Mediana okresu obserwacji 12,8 mies.

Do analizy włączono też 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem w I linii leczenia NDRP [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w porównaniu (He 2022, Zhang 2022).

Ocenę wiarygodności głównych badań przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach EMPOWER-Lung 1, KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Badania nie były zaślepione, zastosowano dwulekowy komparator (CHT podawana dożylnie wybierana przez badacza), a jakość życia w badaniach oceniano przy pomocy różnych kwestionariuszy.

Jakość opracowań wtórnych He 2022 i Zhang 2022 oceniono w skali AMSTAR na:

- He 2022 – wysoką (9/11 pkt);
- Zhang 2022 – umiarkowaną (8/11 pkt).

W opracowaniach m.in.: nie podano informacji o wykluczonych badaniach.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniach są:

- EMPOWER-LUNG 1 - przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS);
- KEYNOTE-024 - przeżycie wolne od progresji (PFS);
- KEYNOTE-042 - przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 1\%$.

Skuteczność

Przeprowadzono porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem metodą Bucher'a.

Brak jest różnic istotnych statystycznie pomiędzy CEMI i PEMB, w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów [redacted] NDRP.

Dla jakości życia i odpowiedzi na leczenie nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego [redacted], dlatego też przeprowadzono porównanie pośrednie w [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy CEMI a PEMB w zakresie średniej zmiany ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w 15. tygodniu leczenia (5 cykli). Ocenę przeprowadzono przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30¹, EORTC QLQ-LC13² i wizualnej skali analogowej³ (EQ VAS).

Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR=1,43; 95%CI: 1,03; 2,0) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR, ang. *partial response*) (RR=1,57; 95%CI: 1,1; 2,23) wystąpiło istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących CEMI.

¹ ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia w chorobie nowotworowej. Wyższy wynik dla skal funkcjonalnych oznacza pogorszenie funkcjonowania, a w przypadku ogólnego stanu zdrowia – poprawę jakości życia.

² ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13* - Kwestionariusz obejmuje objawy lub problemy specyficzne dla raka płuca. Wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia.

³ ang. *visual analog scale* - wizualna skala analogowa. Pacjent ocenia swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, ang. *complete response*), stabilizacji choroby (SD, ang. *stable disease*) oraz progresji choroby (PD, ang. *progressive disease*).

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą CEMI a grupą otrzymującą PEMB w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE, ang. *treatment related adverse events*), a także zdarzeń o podłożu immunologicznym (IRAE, ang. *immune-related adverse events*) jakiegokolwiek stopnia oraz stopnia 3.-5..

Porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie CEMI niż CHT występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, jakiegokolwiek stopnia oraz stopnia 3.-5. (odpowiednio o 35% i 64%).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu.

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie CEMI w porównaniu z CHT występowała anemia, zmniejszony apetyt, zmęczenie, nudności, wymioty, zaparcia, zwiększony poziom kreatyniny we krwi, astenia, hipoalbuminemia, neutropenia, małopłytkowość, hipomagnezemia, neuropatia obwodowa, łysienie, zmniejszona liczba białych krwinek, leukopenia, obwodowa neuropatia czuciowa, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczby neutrofilii.

Istotnie statystycznie częściej w grupie CEMI w porównaniu z CHT zaobserwowano zwiększony poziom amylazy oraz zapalenie płuc (10,6 razy częściej).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (IRAE, ang. *immune-related adverse events*) ogółem oraz ogółem stopnia 3.-5. występowały istotnie statystycznie częściej w grupie CEMI (odpowiednio ponad 7-krotnie i ok. 12,5-krotnie częściej). Wśród pacjentów leczonych CEMI zaobserwowano również istotnie statystycznie częstsze występowanie niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia ogółem oraz stopnia 3.-5. występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie CEMI niż w grupie CHT (o 6 % i o 23%).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

FDA

Na stronie FDA odnaleziono komunikat bezpieczeństwa, iż zastosowanie Libtayo może wiązać się z występowaniem rogowiaaka kolczystokomórkowego (łac. *Keratoacanthoma*) i konieczne są działania nadzorujące.

Badania wtórne (He 2022, Zhang 2022)

Obejmują one wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

He 2022

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy CEMI w porównaniu z PEMB w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wykazano IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia ORR w grupie PEMB vs CEMI (dla porównania PEMB vs CEMI: RR=1,59; (95%CI:1,00; 2,54)). W zakresie bezpieczeństwa wykazano IS większe

prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia w grupie CEMI vs PEMB (RR=2,01 (95%CI: 1,38; 2,95)).

Zhang 2022

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CEMI a PEMB w zakresie: PFS ogółem, OS ogółem, 1-roczone OS, 2-letnie OS oraz 1-roczone PFS. Nie odniesiono się do analizy bezpieczeństwa dla porównania CEMI vs PEMB.

Część wyników z badań wtórnych jest rozbieżna z wynikami uzyskanymi w porównaniu pośrednim CEMI vs PEMB. [REDACTED] ORR - w badaniu He 2022 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść PEMB a w porównaniu pośrednim na korzyść CEMI.

[REDACTED] w badaniach wtórnych nie wykazano IS różnic pomiędzy CEMI a PEMB dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

W analizie klinicznej pomiędzy CEMI vs PEMB nie wykazano IS różnic w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a także zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. W badaniu He 2022 zastosowanie CEMI wiązało się z IS większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia w porównaniu z PEMB (RR=2,01 (95%CI: 1,38; 2,95)).

Porównanie pośrednie PEMB vs atezolizumab

W analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku Tecentriq przedstawiono porównanie pośrednie przy użyciu standardowej metody Buchera (badania IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy pembrolizumabem i atezolizumabem w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, obiektywnego odsetka odpowiedzi, czasu do pogorszenia choroby.

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie atezolizumabu w porównaniu z pembrolizumabem występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 , zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a także zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym ogółem.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących cemiplimab z pembrolizumabem. Wnioskowanie przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (chemioterapia dwulekowa), co przekłada się na niższą wiarygodność wnioskowania.

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach stosowano różną liczbę schematów chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu KEYNOTE-042 stosowano dwa schematy, w badaniu KEYNOTE-024 - pięć, a w badaniu EMPOWER-Lung 1 - sześć schematów.

Badania charakteryzują się również różnymi medianami okresu obserwacji, z których pochodzą poszczególne dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Ponadto wyniki odnoszą się do populacji [REDACTED] niż wnioskowana. W badaniach brali udział pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 w III i IV stopniu zaawansowania choroby, a analizowana populacja obejmuje pacjentów [REDACTED] z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.

Nie zidentyfikowano również badań dotyczących efektywności praktycznej cemiplimabu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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 [redacted] horyzoncie czasowym [redacted] z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Cemiplimab (CEMI) porównano z pembrolizumabem (PEMB).

Uwzględniono koszty leków, ich podania oraz koszty monitorowania i diagnostyki.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie cemiplimabu w miejsce pembrolizumabu jest [redacted]. Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zmiana niektórych parametrów powodowała zmianę wnioskowania. [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej są założenia o [redacted] oraz niepewności związane z analizą kliniczną, tak jak wskazano powyżej.

Obliczenia własne Agencji

[redacted]

Zgodnie z analizą minimalizacji kosztów (horyzont dożywności - 20 lat) wnioskodawcy dla leku Tecentriq (atezolizumab) stosowanie atezolizumabu zamiast pembrolizumabu jest [redacted]

[redacted]

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. z 2021 r., poz. 523 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 opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku przy której koszt stosowania terapii nie jest wyższy od kosztu stosowania pembrolizumabu, wynosi [redacted] progowa cena zbytu netto leku: [redacted].

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 dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku,

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Koszty cemiplimabu w wariantcie [redacted] wyniosą ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]
[redacted] W scenariuszu, w którym przyjęto [redacted]

_____ w I roku i _____ w II roku refundacji _____ wydatki z perspektywy płatnika publicznego _____ w I roku oraz _____ w II roku refundacji. Jednocześnie _____ nastąpił _____ obciążenia płatnika publicznego odpowiednio o _____

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania prognozowanych udziałów CEMI oraz oszacowań dotyczących liczebności populacji pacjentów, która stosowałaby wnioskowany lek. Wartości dotyczące _____ zostały oparte na _____

Ponadto w analizie zastosowano złożone założenia dotyczące populacji, co może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań.

Obliczenia własne Agencji

Zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniając oszacowania wykonane przy ocenie leku Tecentriq.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W przypadku ewentualnej refundacji za zasadne uznaje się _____

Uwagi do programu lekowego

Ekspert zasugerował ujednoczenie kryteriów wymienionych w programie B.6. dla cemiplimabu z kryteriami dotyczącymi _____

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.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2021);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);

- National Cancer Institute (NCI 2022);
- American Society of Clinical Oncology and Ontario Health (ASCO/CCO 2022);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);
- Italian Association of Medical Oncology (AIOM 2019);
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2019).

Cemiplimab jest wymieniany w NCCN 2022 oraz ASCO/COO 2022 jako terapia możliwa do zastosowania w I linii leczenia pacjentów z NDRP przy określonej ekspresji poszczególnych genów. W wytycznych NCCN 2022 zawężono rekomendację do chorych ze stanem sprawności według skali ECOG: 0-2, a w wytycznych ASCO/CCO 2022 do pacjentów ze stanem sprawności ECOG: 0-1.

W NCCN 2022 cemiplimab jest rekomendowany u pacjentów zarówno z niepłaskokomórkowym, jak i z płaskonabłonkowym NDRP.

Wytyczne PTOK 2021 na podstawie wyników z badań III fazy, wskazują na możliwe korzyści z leczenia pacjentów w I linii cemiplimabem.

W pozostałych dokumentach (NCI 2022, ESMO 2020, AIOM 2019 i SEOM 2019) nie odniesiono się do stosowania cemiplimabu.

Inne zalecane przez wytyczne terapie w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, [REDAKTOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 to:

- monoterapia pembrolizumabem,
- pembrolizumab z chemioterapią,
- atezolizumab,
- niwolumab i ipilimumab,
- niwolumab i ipilimumab z chemioterapią,
- chemioterapia.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania cemiplimabu w ocenianym wskazaniu (PBAC 2022, CADTH 2022, HAS 2021, ZIN 2021, G-BA 2022). Dwie z ww. to decyzje pozytywne warunkowe (CADTH 2022, ZIN 2021). Zwracano w nich uwagę, że wyniki porównania pośredniego nie wskazują na dodatkową korzyść związaną z zastosowaniem cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem, dlatego też koszt stosowania cemiplimabu nie powinien przekraczać kosztu stosowania pembrolizumabu.

Wśród rekomendacji znalazła się jedna negatywna opinia (SMC 2022, ze względu na niezłożenie wniosku) oraz jeden raport HTA (IQWiG 2021).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Libtayo (cemiplimab) jest finansowany w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym [REDAKTOWANE] krajach we wskazaniu [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1376.2022.13.MGA), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, 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. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku w sprawie

oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.
2. Raport nr OT.4231.38.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 listopada 2022 r.