



Rekomendacja nr 5/2023

z dnia 11 stycznia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991408329

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)” pod warunkiem [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Libtayo (cemiplimab, CEM) jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.125. „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)”, oraz B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Ponadto wydano pozytywne opinie Agencji dla CEM w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) w tym we wskazaniach dotyczących raka skóry.

Do analizy włączono badanie jednoramienne dla CEM EMPOWER BCC-1, przegląd systematyczny Villani 2022, a w przypadku komparatora, tj. najlepszej dostępnej terapii (ang. best available technology, BAT) badanie jednoramienne Cowey 2022. W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących CEM z BAT. W związku z tym wnioskodawca zestawiał wyniki ww. badań i ze względu na ograniczenia badania Cowey 2022, przeprowadził [REDACTED]

Podsumowując w EMPOWER BCC-1, [REDACTED]

Podkreślenia wymaga, że Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency; EMA 2021) uznała obserwowany ORR wynoszący 28,6% oraz 32,1% i PFS wynoszący 6,6 oraz 19,3 miesiąca odpowiednio w grupie

z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym (mBCC) i miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry (laBCC) za klinicznie istotne.

Zgodnie z wynikami badania Cowey 2022 dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia HHI, u których nie zastosowano aktywnego leczenia mediana OS wyniosła 34,3 miesiąca [mediana okresu obserwacji: 9,7 mies. (zakres: 3,2; 42,2)].

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Libtayo określono jako zgodny z oczekiwanym dla terapii należących do klasy leków anti-PD-1. U większości pacjentów (58%) odnotowano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, u 13,8% pacjentów zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania leczenia. W populacji całkowitej odnotowano 6 (4,3%) przypadków zgonu z powodu TEAE. Zdarzenia te określono jednak jako niezwiązane z leczeniem.

Wśród głównych ograniczeń analizy klinicznej należy wskazać, brak możliwości [redacted], a także fakt, iż dostępne dowody naukowe są niskiej jakości (brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną) i dotyczą niewielkiej grupy chorych.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ stosowanie CEM vs BAT jest [redacted] oszacowany ICUR [redacted]. Wyniki analizy dla perspektywy wspólnej są zbliżone. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń analizy klinicznej.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji [redacted]

Większość z odnalezionych rekomendacji klinicznych (4/5 tj. PTOK 2022, NCCN 2.2022, SITC 2022 oraz Ramelyte 2022) zaleca CEM jako jedyne aktywne leczenie laBCC i mBCC, u chorych leczonych wcześniej inhibitorem szlaku Hedgehog lub chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia HHI.

Zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania CEM francuską (HAS 2022) i kanadyjską (CADTH 2022) oraz rekomendację niemiecką (G-BA 2022). Rekomendacja CADTH 2022 została wydana jedynie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC, natomiast w rekomendacji G-BA 2022 wskazano, że w przypadku pacjentów: z laBCC udowodniono niewielką dodatkową korzyść, a z mBCC nie udowodniono takiej korzyści.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki przeprowadzonych analiz w tym ich ograniczenia, a także mając na uwadze fakt, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna

we wnioskowanym wskazaniu (brak aktywnego aktywnego leczenia w ramach Obwieszczenia Ministar Zdrowia) Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie. Ponadto w związku z niską jakością dowodów naukowych niezbędne jest monitorowanie efektywności praktycznej.

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 GTIN: 05909991408329, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej (1231.0 Cemiplimab). Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Rak podstawnokomórkowy (ICD-10 C44, ang. basal cell carcinoma; BCC) wywodzi się z podstawnych komórek nabłonka mieszka włosowego okolicy wyrzuszenia włosów anagenowych, komórek macierzy włosa lub pluripotencjalnych komórek naskórka. Charakteryzuje się zazwyczaj wolnym przebiegiem, miejscową złośliwością i niską śmiertelnością. Może prowadzić do znacznych destrukcji otaczających tkanek i narządów, naciekania i deformacji chrząstek, a nawet kości. BCC cechuje się niewielkim ryzykiem tworzenia przerzutów (ok. 0,0028-0,5% przypadków), a także bardzo dobrym rokowaniem (10 lat przeżywają niemal wszyscy chorzy). W przypadku wystąpienia przerzutów, rokowanie jest gorsze, a czas przeżycia wynosi <12 mies. W zależności od zastosowanej metody leczenia nawroty miejscowe stwierdza się nawet u 50% chorych, ale wyniki odległe leczenia nawrotu są również bardzo dobre.

Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) BCC jest najczęstszym rakiem skóry (stanowi 80% raków skóry) i przeważnie występuje u ludzi rasy białej. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku w Polsce na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) zachorowało 14 180 osób (6795 mężczyzn i 7385 kobiet), jednak w ocenie PTOK dane te są niedoszacowane.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla cemiplimabu (CEM) uznał: najlepszą dostępną terapię (ang. best available technology, BAT) skład której zależy od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować m.in. leczenie ran, leczenie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne (obejmujące również radioterapię paliatywną).

W zakresie alternatywnych terapii w przypadku miejscowo zaawansowanego raka lub przerzutowego raka podstawnokomórkowego skóry, ze stwierdzoną progresją choroby lub nietolerancją na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. hedgehog pathway inhibitor):

- eksperci ankietowani przez Agencję wymienili (każdy jedną opcję): leczenie objawowe, brak aktywnego leczenia, a także, iż aktualnie u 20% pacjentów stosowana jest chemioterapia. Ponadto w ocenie dwóch ekspertów we wnioskowanej populacji nie jest możliwe zastosowanie radioterapii paliatywnej;
- wytyczne wśród dostępnych terapii wskazują najlepszą opiekę wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) i badania kliniczne. Najnowsze polskie wytyczne PTOK 2022 podają radioterapię

paliatywną wśród możliwych metod leczenia chorych z BCC, jednak nie odnoszą się do możliwości jej stosowania po leczeniu wismodegibem.

Mając powyższe na uwadze w ocenie Agencji, brak jest dowodów, które pozwalałyby stwierdzić, że radioterapia paliatywna wchodzi w skład komparatora dla CEM.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cemiplimab (CEM) 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. CEM 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) cemiplimab (CEM) w monoterapii jest wskazany:

- 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 leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym 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);
- 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 leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Wnioskowane w PL wskazanie zawiera się w drugim z ww. wskazań rejestracyjnych i obejmuje dorosłych chorych [redacted] rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym, [redacted] Kryteria kwalifikacji do PL CEM zawężają populację względem wskazania rejestracyjnego [redacted].

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.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem. W związku z tym w celu wykonania porównania skuteczności CEM vs. najlepsza dostępna terapia (ang.

best available technology, BAT) wnioskodawca zestawiał wyniki i przeprowadził

Do analizy klinicznej włączono dla:

- CEM:
 - EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, Stratigos 2021 poster, EMA 2021, abstrakt konferencyjny Lewis 2020,) międzynarodowe (Kanada, Europa, USA), wieloośrodkowe (38 ośrodków), jednoramienne, eksperymentalne, badanie fazy II oceniające skuteczność CEM w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry (laBCC, ang. locally advanced basal cell carcinoma) i przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (mBCC, ang. metastatic basal cell carcinoma). Pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie. Ogólna liczba pacjentów N=138 (laBCC: n=84; mBCC: n=54). Okres obserwacji (mediana): ; dla daty odcięcia 30.06.2020 r.: laBCC: 15,9 mies.; mBCC: 8,54 mies.; dla daty odcięcia 17.02.2020 r.: laBCC: 15,06 mies. (zakres: 0,5; 25,1 mies., IQR: 8; 18); mBCC: 9,46 mies. (zakres: 1,5; 27,2 mies.); populacja całkowita: 13,26 mies. (zakres: 0,5; 27,2 mies.);
 - przegląd systematyczny Villani 2022 – którego celem był przegląd terapii dostępnych w leczeniu BCC i raka kolczystokomórkowego skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma; cSCC). Włączono do niego 1 badanie dla CEM w leczeniu BCC tj. EMPOWER BCC-1;
- BAT:
 - Cowey 2022 - badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne opisujące drogi leczenia i rokowania u pacjentów rozpoczynających leczenie BCC w II linii (kohorta 2L initiators) i z przerwana monoterapią HHI w I linii leczenia z powodu udokumentowanej toksyczności lub progresji choroby, bez oznak całkowitej odpowiedzi potwierdzonej przez patologa (kohorta 2L non-initiators; nie zastosowano aktywnego leczenia). Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Ogólna liczba pacjentów N=19 (kohorta 2L non initiators: n=15; kohorta 2L initiators: n=4). Okres obserwacji mediana (zakres): kohorta 2L non-initiator: 9,7 mies. (3,2; 42,2); kohorta 2L initiator: 6,3 mies. (0,7; 61,1).

Ponadto w analizie uwzględniono badania dla

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej dla cemiplimabu.

Szczegółowy opis ww. publikacji znajduje się w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy.

Ponadto Agencja odnalazła badanie DeTemple 2022 (retrospektywne obejmujące 8 ośrodków w Niemczech) będące serią przypadków opisującą reindukcję leczenia HHI po zastosowaniu inhibitorów PD-1, w tym CEM.

Wnioskodawca przeprowadził w skali NICE ocenę wiarygodności włączonych badań jednoramiennych EMPOWER BCC-1 które uzyskały 7 na 8 punktów (punkty odjęto za: brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno), (punkty odjęto za: dane nie gromadzone w sposób prospektywny; brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).

Skuteczność

CEM (EMPOWER BCC-1)

Wykorzystano dane obejmujące pełną kohortę włączoną do badania dla najdłuższego okresu obserwacji dla którego dostępne były wyniki dla punktów końcowych:

[REDACTED]

Zestawienie wyników CEM i BAT (EMPOWER BCC-1, Cowey 2022, [REDACTED])

Dla punktu końcowego OS w przypadku:

- BAT w populacji 2L non initiator, mediana wyniosła 34,3 miesiąca (95% CI 4,7; n/o) [mediana okresu obserwacji: 9,7 mies. (zakres: 3,2; 42,2)]. (Cowey 2022);
- CEM [REDACTED] (EMPOWER BCC-1);

Wnioskodawca uzupełnił ocenę skuteczności CEM względem BAT wykorzystując dane [REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

CEM (EMPOWER BCC-1)

W populacji całkowitej odnotowano 6 (4,3%) przypadków zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie terapii (ang. treatment-emergent adverse events; TEAE) (wskazano iż, zdarzenia te były niezwiązane z leczeniem). Częstość zdarzeń niepożądanych w populacji całkowitej wyniosła dla:

- działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 76,1%;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 32,6%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 97,1%;

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia: 13,8%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym: 58,0%.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

DeTemple 2022 (seria przypadków)

Do badania włączono 12 pacjentów z zaawansowanym BCC (laBCC n=8; mBCC n=4), którzy początkowo otrzymywali HHI co doprowadziło do całkowitej/częściowej odpowiedzi (66%) lub stabilizacji choroby (33%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 20,8 (zakres: 2–64,5) miesięcy. Stosowanie anty-PD1 (pembrolizumab n=5 (42%), cemiplimab n=7 (58%)) przyniosło częściową odpowiedź (8%), stabilizację choroby (33%) lub progresję (59%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 0,8–16,3). Reindukcja HHI skutkowała całkowitą/częściową odpowiedzią (33%), stabilizacją choroby (50%) lub progresją (17%). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 1–29). Czas trwania odpowiedzi u czterech odpowiadających pacjentów wynosił 2–29+ miesięcy, zatem podgrupa pacjentów z laBCC odpowiedziała na ponowną indukcję HHI po niepowodzeniu anty-PD1. Wobec powyższego w opinii autorów leczenie sekwencyjne stanowi możliwą opcję terapeutyczną.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują: zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, biegunka, nudności, zaparcia, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA).

Na ww. stronach nie odnaleziono dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w ChPL Libtayo.

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem analizy jest niska jakość odnalezionych (brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną) i fakt, że dotyczą one niewielkiej grupy chorych. Na niepewność wnioskowania wpływa także brak możliwości [redacted]

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) oraz w AKL wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 zł (3 x 58 642 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.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Libtayo (cemiplimab; CEM) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Dodatkowo przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów.

W analizie przyjęto:

- komparatory: najlepsza dostępna terapia (ang. best available technology, BAT), która objęła: leczenie ran (opatrunki i środki dezynfekcyjne), terapię uśmierzania bólu (leki przeciwbólowe ketoprofenum i paracetamol), opiekę i leczenie paliatywne (w tym paliatywną radioterapię). W scenariuszu analizy wrażliwości wnioskodawca, w ramach BAT, uwzględnił także dodatkowe koszty opieki psychologicznej.
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: dożywotni (35 lat);
- uwzględnione koszty: leków; przepisania i podania leków; kwalifikacji chorych do PL; diagnostyki; monitorowania i oceny skuteczności leczenia; leczenia działań/zdarzeń niepożądanych; leczenia wspomagającego (leczenie rany, leczenie przeciwbólowe oraz opieka psychologiczna); leczenia paliatywnego (radioterapia paliatywna oraz opieka paliatywna);
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CEM vs BAT jest [REDACTED]

Dla porównania CEM vs BAT, z perspektywy:

- NFZ - oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [REDACTED], a bez RSS: [REDACTED]. ICER dla tych wariantów wyniósł odpowiednio [REDACTED], a progowa cena zbytu netto niezależnie od uwzględnienia RSS [REDACTED];
- wspólnej - oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [REDACTED] a bez RSS: [REDACTED]. ICER dla tych wariantów wyniósł odpowiednio [REDACTED], a progowa cena zbytu netto niezależnie od uwzględnienia RSS [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości:

- deterministyczną, która wykazała, że [REDACTED]

- probabilistyczną analizę wrażliwości zgodnie z którą [redacted] CEM vs BAT [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają z brak danych klinicznych przedstawionych w bezpośrednim lub pośrednim porównaniu wnioskowanej interwencji i komparatora.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

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 2022 r., poz. 2555 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.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab; CEM) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję lub wykazano nietolerancję na inhibitor Hedgehog.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).

- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: tożsame jak w analizie ekonomicznej
- liczebność populacji – [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab; CEM), spowoduje w perspektywie NFZ [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki z perspektywy wspólna są zbliżone.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości wykazały, iż dla scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji), z perspektywy płatnika w wariancie z RSS:

[REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy związane są z ograniczeniami analizy klinicznej, a także dotyczą niepewności w zakresie oszacowanej populacji.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Ekspertki ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do zapisów wnioskowanego PL i dotyczyły one

[REDACTED]

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 [REDAKTOWANE]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy pozwoliłoby na uwolnienie środków w wysokości [REDAKTOWANE] co pokryje oszacowane dodatkowe wydatki NFZ.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2022);
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2022);
- European Dermatology Forum/The European Association of Dermato-Oncology/The European Organization of Research and Treatment of Cancer (EDF/EADO/EORTC 2019);
- Ramelyte 2022.

W wytycznych PTOK 2022, NCCN 2.2022, SITC 2022 oraz Ramelyte 2022 zaleca się CEM jako jedyne aktywne leczenie laBCC i mBCC, u chorych leczonych wcześniej inhibitorem szlaku Hedgehog lub chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia HHI.

W odnalezionych wytycznych jako alternatywne leczenie lub leczenie drugiego/trzeciego rzutu wskazywano:

- badania kliniczne (NCCN 2.2022, SITC 2022, EDF/EADO/EORTC 2019, Ramelyte 2022);
- leczenie paliatywne oraz BSC w przypadku wystąpienia odległych przerzutów (NCCN 2.2022);
- radioterapię jako metodę leczenia paliatywnego. W wytycznych nie podano jednak jej umiejscowienia w postępowaniu dla BCC (PTOK 2022);
- chemioterapię (EDF/EADO/EORTC 2019, Ramelyte 2022).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje: pozytywną - Haute Autorité de Santé (HAS 2022, Francja), pozytywną warunkowo - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022, Kanada) i rekomendację Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA 2022; Niemcy). Rekomendacja CADTH 2022 została wydana jedynie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC, a warunek dotyczył obniżenia ceny leku. W dokumencie G-BA 2022 wskazano, że w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym (mBCC) nie udowodniono korzyści klinicznej. Ponadto zwrócono uwagę na niewielką korzyść kliniczną w przypadku dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC (mBCC).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Libtayo (cemiplimab, CEM), we wnioskowanym wskazaniu [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1715.2022.15.KKL), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”, 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. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 5/2023 z dnia 9 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2023 z dnia 9 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)”
2. Raport nr OT.4231.54.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”, data ukończenia: 28 grudnia 2022 r.