



Rekomendacja nr 135/2024

z dnia 26 listopada 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab)

w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329 w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Wniosek dotyczy rozszerzenia stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (CEMI+ChT) u pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIB/C oraz IV, u których występuje ekspresja PD-L1 \geq 1%.

Aktualnie w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w leczeniu pierwszej linii finansowane jest leczenie pembrolizumabem albo atezolizumabem albo cemiplimabem w monoterapii (we wskazaniu rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 \geq 50%), pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (we wskazaniu rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $<$ 50%), pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (we wskazaniu rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $<$ 50%) oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny (we wskazaniu rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $<$ 50%). Tym samym w analizowanym wskazaniu potrzeba zdrowotna jest zaspokojona.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w ramach leczenia I linii NDRP.

W ocenie uwzględniono wyniki badania EMPOWER-Lung 3 dotyczącego skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią w populacji

pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Chemioterapia w badaniu EMPOWER-Lung 3 polegała na podawaniu karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z paklitaksem lub pemetrekselem. Ponadto, z uwagi na brak badań bezpośrednich, przeprowadzono metaanalizę sieciową dla porównania pośredniego względem komparatorów stosowanych w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Wyniki badania EMPOWER-Lung 3 wykazują istotną statystycznie przewagę leczenia CEMI+ChT nad samą chemioterapią (ChT) w zakresie całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji i zgonu (PFS) w przypadku zdecydowanej większości analizowanych subpopulacji pacjentów oraz median okresów obserwacji. Jednak przeprowadzona metaanaliza dla porównania pośredniego CEMI+ChT względem komparatorów (w monoterapii: PEMBRO, ATEZO, CEMI; PEMBRO + ChT; NIVO + IPI + ChT) [REDACTED]

Ponadto wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej obarczone jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię względem komparatorów aktualnie dostępnych w programie lekowym B6. Przedstawione wyniki porównań pośrednich cechują się niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie Libtayo w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) w wariacie z RSS jest tańsze w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49% w porównaniu do PEMBRO+ChT, droższe w porównaniu do NIVO + IPI + ChT oraz w porównaniu do ChT, natomiast w subpopulacji z PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$ droższe w porównaniu do PEMBRO, ATEZO oraz ChT, a tańsze w porównaniu do CEMI.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą zmniejszyć się [REDACTED] w pierwszym roku i [REDACTED] w drugim roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą przede wszystkim z przyjętych w modelowaniu założeń w zakresie liczebności populacji, a także przyjętymi udziałami w rynku.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na potencjalne oszczędności płatnika, lecz jej wyniki obarczone są niepewnością wynikającą z przyjętej liczebności populacji i założonych udziałów w rynku. Wyniki analizy ekonomicznej są niejednoznaczne, co zwiększa niepewność wnioskowania. Populacja docelowa ma dostęp do leczenia w programie lekowym B.6, a dostępne dowody naukowe nie wskazują na dodatkowe korzyści zdrowotne względem komparatorów w programie lekowym. Uwzględniając powyższe Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.

Przedmiot wniosku

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

- Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED];

w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1231,0, Cemiplimab. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

W płucach może się rozwinąć kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Podział pierwotnych nowotworów płuca:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowi ok. 80% przypadków zachorowań;
- drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc;
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów, co stanowi 22% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 25,2% i 17,4%).

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła w latach 2021 – 2023 odpowiednio: 75 070 pacjentów w 2021 r., 77 714 w 2022 r., 81 774 w 2023 r. Natomiast liczba pacjentów otrzymujących leki refundowane w programie lekowym B.6. wyniosła odpowiednio: 5 970 w 2021 r., 7 638 w 2022 r. i 10 052 pacjentów w 2023 roku.

Alternatywna technologia medyczna

W programie lekowym B.6 aktualnie dostępne są:

- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
- pembrolizumab w monoterapii;
- atezolizumab w monoterapii;
- cemiplimab w monoterapii;

Ponadto w katalogu C. Leki stosowane w chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, okreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan (p.o.), topotekan (i.v.), winkrystyna oraz winorelbina.

Wnioskodawca za komparatory dla Libtayo uznał:

- monoterapie: pembrolizumabem, atezolizumabem, cemiplimabem w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym;

- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% w raku niepłaskonabłonkowym;
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płaskonabłonkowym;
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym.

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1¹) 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 m.in. w niedrobnokomórkowym raku płuca:

- w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:
 - o miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
 - o przerzutowy NDRP;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PDL1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:
 - o miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
 - o przerzutowy NDRP.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

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 przeglądu włączono jedno badanie randomizowane EMPOWER-Lung 3 oceniające leczenie I linii zaawansowanego NDRP cemiplimabem (CEMI) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią (ChT) opartą

¹ Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death Lig-and-1*)

o związku platyny (paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna albo pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna), w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PLC) z chemioterapią (paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna). Do badania włączono 312 pacjentów do grupy CEMI+ChT oraz 154 do grupy PLC+ChT. Mediana okresu obserwacji wynosiła 28,4 miesiąca.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CEMI+ChT z pozostałymi technologiami opcjonalnymi, w związku z powyższym przeprowadzono metaanalizę sieciową na podstawie wyników badań RCT dla porównania:

- monoimmunoterapia vs chemioterapia w I linii leczenia zaawansowanego NDRP:
 - KEYNOTE-024; KEYNOTE-042 - badania porównujące pembrolizumab (PEMBRO) z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny. W obu badaniach do grupy PEMBRO włączono po 154 pacjentów, a do grupy ChT po 151 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 59,9 miesięcy w badaniu KEYNOTE-024 i 61,1 miesięcy w KEYNOTE-042;
 - Impower110 – badanie porównujące atezolizumab (ATEZO) z chemioterapią opartą na związkach platyny, z udziałem 285 pacjentów w grupie ATEZO oraz 287 pacjentów w grupie ChT. Mediana okresu obserwacji to 31,3; 31,0 i 30,0 miesięcy odpowiednio u pacjentów z wysoką, wysoką lub umiarkowaną i jakąkolwiek ekspresją PD-L1;
 - Empower-Lung 1 – badanie porównujące cemiplimab (CEMI) z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny. Do badania włączono 356 pacjentów do grupy CEMI oraz 345 pacjentów do grupy ChT. Mediana okresu obserwacji w populacji z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wynosiła 10,8 mies. i 34,9 mies. w grupie CEMI oraz 10,9 mies. i 35,0 mies. w grupie chemioterapii;
- immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia w I linii leczenia zaawansowanego NDRP :
 - KEYNOTE-021G – badanie porównujące pemetreksan (PEMET) + karboplatyna (KARB) vs pembrolizumab + pemetreksan + karboplatyna, z udziałem 59 pacjentów w grupie PEMBRO+PEMET+KARB oraz 62 w grupie PEMET+KARB. Mediana okresu obserwacji wynosiła 49,4 miesięcy.
 - KEYNOTE-189 - badanie porównujące pembrolizumab + cisplatyna (CIS) / karboplatyna + pemetreksed vs cisplatyna / karboplatyna + pemetreksed, z udziałem 410 pacjentów w grupie PEMBRO+CIS/KARB+PEMET oraz 206 w grupie CIS/KARB+PEMET. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5 lat;
 - KEYNOTE-407 – badanie porównujące pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (PAK)/ nab-paklitaksel vs karboplatyna + paklitaksel / nab-paklitaksel, z udziałem 526 pacjentów w grupie PEMBRO+KARB+PAK oraz 281 w grupie KARB+PAK. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5 lat;
 - CheckMate 9LA - badanie porównujące niwolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cisplatyna / karboplatyna vs cisplatyna / karboplatyna. Do badania włączono 363 pacjentów do grupy NIVO + IPI +ChT oraz 358 do grupy ChT. Mediana okresu obserwacji wynosiła 54,5 miesiąca.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednio CEMI+ChT vs. ChT (EMPOWER Lung-3)

W badaniu EMPOWER Lung-3 odnotowano różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść CEMI+ChT w porównaniu z ChT dla ocenianych punktów końcowych:

- przeżycia całkowitego (OS)
w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym

- ryzyko zgonu jest niższe o 45% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,3 miesiąca w grupie CEMI+ChT i 16,7 miesiąca w grupie ChT (HR=0,55 [95%CI: 0,39; 0,78]);
w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym
 - ryzyko zgonu jest niższe o 44% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,56 [95%CI: 0,36; 0,86]);
w subpopulacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - ryzyko zgonu jest niższe o 52% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,48 [95%CI: 0,28; 0,82]);
w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - ryzyko zgonu jest niższe o 48% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,52 [95%CI: 0,29; 0,92]);
w subpopulacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - ryzyko zgonu jest niższe:
 - o 48% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,4 miesiąca (HR=0,52 [95%CI: 0,32; 0,83]);
 - o 50% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,50 [95%CI: 0,34; 0,74]);
- przeżycia wolnego od progresji (PFS):
w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym
 - ryzyko progresji choroby lub zgonu jest o 52% niższe w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,3 miesiąca w grupie CEMI+ChT i 16,7 miesiąca w grupie ChT (HR=0,48 [95%CI: 0,36; 0,63]);
w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym
 - ryzyko progresji choroby lub zgonu jest niższe:
 - o 53% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,4 miesiąca (HR=0,47 [95%CI: 0,31; 0,72]);
 - o 52% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,48 [95%CI: 0,32; 0,72]);

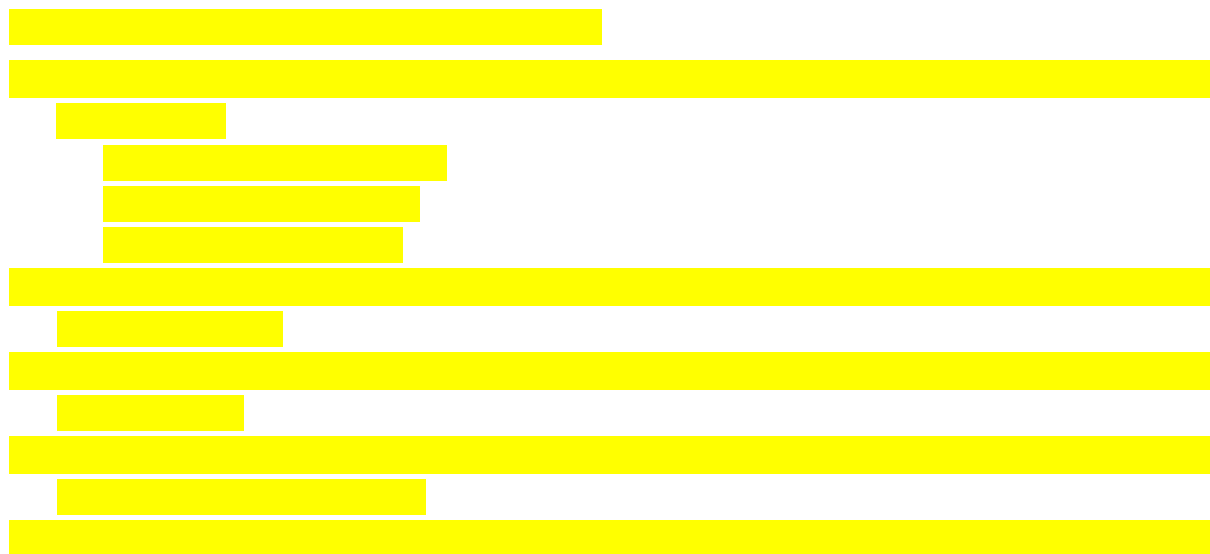
w subpopulacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - ryzyko progresji choroby lub zgonu jest niższe o 58% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,42 [95%CI: 0,26; 0,69]);
w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - ryzyko progresji choroby lub zgonu jest niższe o 45% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,55 [95%CI: 0,33; 0,90]);
w subpopulacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - ryzyko progresji choroby lub zgonu jest niższe:
 - o 53% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,4 miesiąca (HR=0,47 [95%CI: 0,33; 0,68]);
 - o 52% w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (HR=0,48 [95%CI: 0,34; 0,68]);
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR):
w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym

- prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest ponad 2-krotnie większe w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,4 miesiąca (RR=2,11 [95%CI: 1,45; 3,06]);
w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym
 - prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest 2-krotnie większe w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,4 i 28,4 miesiąca (RR=2,01 [95%CI: 1,22; 3,32]);
- w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest ponad 1,5-krotnie większe w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 28,4 miesiąca (RR=1,74 [95%CI: 0,85; 3,54]);
- w subpopulacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%
 - prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest ponad 2-krotnie większe w grupie CEMI+ChT w porównaniu do grupy ChT dla mediany okresu obserwacji 16,4 i 28,4 miesiąca (RR=2,18 [95%CI: 1,26; 3,78]);

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w subpopulacji pacjentów:

- z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym w zakresie OS dla mediany okresu obserwacji 16,4 miesiąca;
- z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% w zakresie ORR.

Porównanie pośrednie CEMI + ChT vs komparatory



Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie CEMI+ChT vs. ChT (EMPOWER Lung-3)

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wykazały IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse events*) w stopniu ≥ 3 w grupie CEMI + ChT w porównaniu z ChT (RR=1,58; 95%CI: 1,08; 2,30). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano istotnej różnicy między grupą CEMI + ChT a grupą kontrolną (ChT) tj. ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TRAE, TRAE prowadzącego do przerwania leczenia w jakimkolwiek stopniu nasilenia i w stopniu 3.-5. oraz TRAE prowadzącego do zgonu.

W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano w grupie CEMI+ChT w porównaniu z ChT IS większe ryzyko wystąpienia:

- biegunki – RD=0,06 (95%CI: 0,02; 0,10);
- niedoczynności tarczycy – RD=0,06 (95%CI: 0,02; 0,10).

Nie odnotowano różnic IS dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie CEMI + ChT vs komparatory

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Libtayo do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią należą: niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość; zmniejszone łaknienie, hiperglikemia, hypoalbuminemia; neuropatia obwodowa; duszność; biegunka, nudności, zaparcia, wymioty; bezsenność; wysypka, łysienie; bóle mięśniowo-szkieletowy zmęczenie; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała.

Ponadto w ramach ChPL Libtayo wymienione są również działania niepożądane o podłożu immunologicznym (zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy, zapalenie wątroby, endokrynopatie, skórne działania niepożądane, zapalenie nerek).

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących cemiplimab skojarzony z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami tj. dla porównania w zakresie ekspresji PD-L1 1-49% z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną, pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny oraz dla poziomu ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ z monoterapiami: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem. Przedstawione wyniki porównań pośrednich ograniczone są ryzykiem niezidentyfikowania i nieuwzględnienia wszystkich czynników mających wpływ na wyniki, co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego.

Ponadto wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczą całej populacji chorych, bez wyodrębniania poszczególnych subpopulacji.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

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 217 641 zł (3 x 72 547 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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w 30-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Porównano stosowanie CEMI+ChT ze stosowaniem:

- w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%:
 - terapii skojarzonej:
 - pembrolizumab + pemetreksed + pochodna platyny;
 - pembrolizumab + paklitaksel + karboplatyna;
 - niwolumab + ipilimumab+ chemioterapia (2 cykle) oparta o pochodne platyny;
 - chemioterapii;
- w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$:
 - monoterapii:
 - pembrolizumab;
 - atezolizumab;
 - cemiplimab;
 - chemioterapii.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Libtayo w skojarzeniu z chemioterapią (CEMO + ChT) w wariantcie z RSS jest:

- w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%:
 - [redacted] w miejsce PEMBRO+ChT;
[redacted]
 - [redacted] w miejsce NIVO + IPI + ChT;
 - [redacted] w miejsce ChT;
- w subpopulacji z PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$:
 - [redacted]
 - [redacted] w miejsce PEMBRO;
 - [redacted] w miejsce ATEZO;
 - [redacted] w miejsce ChT;
 - [redacted] w miejsce CEMI;

Oszacowany ICUR wyniósł:

- w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%:
 - w wariantcie bez RSS:
 - 336 574 zł/QALY dla porównania CEMI+ChT vs. PEMBRO + ChT;
 - 782 299 zł/QALY dla porównania CEMI+ChT vs. NIVO + IPI + ChT;

- 552 117 zł/QALY dla porównania CEMI+ChT vs. ChT;
- w wariancie z RSS:
 - [redacted] dla porównania CEMI+ChT vs. PEMBRO + ChT;
 - [redacted] dla porównania CEMI+ChT vs. NIVO + IPI + ChT;
 - [redacted] dla porównania CEMI+ChT vs. ChT;
- w subpopulacji z PD-L1 w zakresie $\geq 50\%^2$:
 - w wariancie bez RSS:
 - 3,5 mln zł/QALY dla porównania CEM+ChT vs. PEMBRO;
 - 1,5 mln zł/QALY dla porównania CEM+ChT vs. ATEZO;
 - 597 832 zł/QALY dla porównania CEM+ChT vs. ChT;
 - w wariancie z RSS:
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. PEMBRO;
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. ATEZO;
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. ChT.

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto (CZN) leku wynoszą:

- w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%:
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs PEMBRO + ChT;
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. NIVO + IPI + ChT;
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. ChT;
- w subpopulacji z PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$:
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. PEMBRO;
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. ATEZO;
 - [redacted] dla porównania CEM+ChT vs. ChT.

Oszacowane wartości progowe CZN są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto z wyjątkiem porównań CEM+ChT vs PEMBRO + ChT oraz CEM+ChT vs. NIVO + IPI + ChT, dla których oszacowana wartość progowej CZN jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariancie z RSS.

W analizie wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy.

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ocenianej interwencji z wybranymi do analizy komparatorami.

Ponadto z uwagi na wydłużony horyzont analizy ekonomicznej (tj. 30 lat) względem czasu trwania badań konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia (PFS, OS). Ekstrapolacja wyników na dłuższy horyzont czasowy wpływa na niepewność wyników.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej.

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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu,

² Nie oszacowano ICUR dla porównania CEMI+ChT vs CEMI [redacted]

to cena zbytu netto 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.

Zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Libtayo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (względem atezolimumabu w monoterapii) wynosi [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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty chemioterapii w leczeniu skojarzonym, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w scenariuszu nowym na:

- [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] pacjentów w II roku w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$;
- [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] w II roku refundacji w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Libtayo spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji:

- w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$:
 - wzrost wydatków o ok. [REDACTED] w wariancie bez RSS;
 - spadek wydatków ok. [REDACTED] w wariancie z RSS;

Odpowiednio:

- w populacji z ekspresją PD-L1 1-49%:
 - wzrost wydatków o ok. [REDACTED] w wariancie bez RSS;
 - spadek wydatków ok. [REDACTED] w wariancie z RSS;

- w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wzrost wydatków o:
 - o ok. [] w wariancie bez RSS;
 - o ok. [] w wariancie z RSS.

Koszty refundacji leku Libtayo w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosą ok. [] z RSS (bez RSS []) oraz ok. [] z RSS (bez RSS []) odpowiednio w I i II roku refundacji.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie scenariuszy uwzględniających zmianę parametrów takich jak: częstość badania ekspresji PD-L1, częstość występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1, udziałów leków dostępnych w ramach programu lekowego B.6. Wnioskowanie nie ulega zmianie względem analizy podstawowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak pewności co do liczebności populacji. W oszacowaniach populacji docelowej przyjęto konserwatywne założenie, że liczba nowych pacjentów z rakiem płuca będzie stała w horyzoncie analizy i wyniesie 22 739, zgodnie z danymi dla 2019 roku raportowanymi przez KRN, co wiąże się z ryzykiem niepewności.

Ponadto istnieje niepewność związana z rozpowszechnieniem terapii.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze ograniczone wnioskowanie wynikające z niejednoznacznych wyników w wyodrębnionych populacjach i przedstawionych porównaniach, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono 5 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (PTOK 2022, NCCN 2024, ASCO 2023, NICE 2024, ESMO 2023).

W wytycznych PTOK 2022 cemiplimab jest rekomendowany w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IV zaawansowania. Rekomendacje wskazują na udowodnioną na podstawie wyników badań wartość w leczeniu. Brak jest odniesienia do zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP.

Wytyczne NCCN 2024, ESMO 2023 oraz ASCO 2023 wskazują na możliwość zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w ramach leczenia I linii NDRP.

W wytycznych NCCN 2024 cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekselem i karboplatiną/cisplatiną jest zalecaną terapią w I linii. Inny preferowany schemat leczenia raka płaskonabłonkowego stanowi terapia cemiplimab + paklitaksel + karboplatyna/cisplatylna.

Wytyczne ASCO wskazują, że wyłącznie pacjenci z ujemnym (<1% lub nieznanym) i niskim pozytywnymi PD-L1 (TPS 1%-49%) NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do chemioterapii i immunoterapii, w stanie sprawności PS: 0-1, zarówno w płasko- jak i niepłaskonabłonkowym NDRP mogą mieć zaproponowane leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną (CADTH 2024) oraz trzy negatywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2024, NICE 2022, HAS 2024).

Negatywne rekomendacje SMC oraz NICE wynikają z braku złożenia wniosku o refundację leku Libtayo w omawianym wskazaniu. Natomiast w rekomendacji HAS 2024 zauważono, że stosunek skuteczności do bezpieczeństwa leku Libtayo jest niewystarczająco określony w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami, dla których udowodniono wyższość w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do chemioterapii.

Ponadto odnaleziono dwa dokumenty G-BA/IQWiG 2023 dotyczące wnioskowanej technologii, w których wskazano, że nie udowodniono dodatkowej korzyści stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Libtayo jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 8 krajach (Austria, Belgia, Cypr, Dania, Finlandia, Hiszpania, Luksemburg, Niemcy) finansowanie obejmuje leczenie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowany do leczenia dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, czyli we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.09.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2131.2024.18.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329, 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

2. Raport nr OT.423.1.57.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15 listopada 2024 r.