

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem tárgya a **LIBTAYO 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolással történő támogatására irányul új indikációs ponton.

A kérelmezett indikáció szövegezése megfelel a terápiás javallatban olvashatónak:

A LIBTAYO lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus basalsejtes carcinoma (basal cell carcinoma, leBCC vagy mBCC) kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtt betegeknél, akik egy hedgehogjelátviteli útvonal gátlóra (HHI) progressziót vagy intoleranciát mutattak.

A készítmény hatóanyaga, a L01FF06 ATC-kódú cemiplimab jelenleg nem támogatott.

Az LIBTAYO 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Cutan laphámsejtes carcinoma
(...)”

Basalsejtes carcinoma

A LIBTAYO lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus basalsejtes carcinoma (basal cell carcinoma, leBCC vagy mBCC) kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtt betegeknél, akik egy hedgehogjelátviteli útvonal gátlóra (HHI) progressziót vagy intoleranciát mutattak.

Nem kissejtes tüdő carcinoma
(...)”

Méhnyakrák
(...)”

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus BCC, műtéti vagy radioterápiára alkalmatlan, korábban HHI kezelésben részesült betegek (másodvonalas szisztémás kezelés).	350 mg cemiplimab i.v. 3 hetente progresszióig vagy intoleranciáig	legjobb támogató kezelés (BSC), palliatív ellátás	ORR, PFS, OS

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	LIBTAYO 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) One Warrington Place Dublin 2, D02 HH27 Írország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/19/1376/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2019. június 28.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	A gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll (▼).
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023. június 2-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023. július 21-i véleményezési határidővel. A Kérelmező kisebb módosításokkal nyújtotta be a 211215/4 NEAK regisztrációs számú, 2021-ben megfogalmazott kérelmét. Kiegészítésként mellékelte egy kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a kérelemmel kapcsolatban megtett főbb változtatásokat (a klinikai értékelés kiegészítésre került a legfrissebb klinikai eredményekkel, továbbá az egészség-gazdaságtani elemzés az új kérelmezett termelői árszint szerint frissítésre került.).
A kérelem NEAK regisztrációs száma	230530/3
A kérelem OGYÉI iktatószáma	OGYÉI/37433-3/2023
	 Merész Gergő főosztályvezető

2. Előzmények

A **LIBTAYO 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF), legutóbb 211215/4 NEAK regisztrációs számmal 2021. december 22-i érkezési, valamint 2022. február 10-i véleményezési határidővel.

A korábbi kérelem a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolással történő, **indikációhoz kötött** támogatását kérte **új tételes indikációs** ponton, mely megegyezik a jelen kérelemben megjelölt indikációval.

LIBTAYO lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus basalsejtes carcinoma (basal cell carcinoma, leBCC vagy mBCC) kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtt betegeknél, akik egy hedgehogjelátviteli útvonal gátlóra (HHI) progressziót vagy intoleranciát mutattak.

A kérelmezett indikáció megegyezik a készítmény alkalmazási előírása szerinti indikációs körrel.

A TéF **kiemeli**, hogy a HHI-k nem támogatott terápiák, így a kérelmezett kezelést megelőző terápiás vonalban a betegek csak egyedi méltányossági kérelem benyújtása után részesülhetnek HHI kezelésben.

Az előző TéF értékelés (134/21) konklúziója az alábbi volt:

„A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a cemiplimab terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* nem megállapítható a BSC komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető ORR, PFS és OS végpontokon. Ezt alacsony evidencia szintű, naiv indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A megjelölt indikációban nincs elérhető, támogatott kezelési alternatíva, az EMA jelentős mértékű kielégítetlen terápiás szükségletet (unmet need) állapított meg.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a cemiplimab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a BSC komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a BSC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A Kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 68%-os árcsökkentés lehet szükséges a cemiplimab költséghatékonyának igazolásához. A cemiplimab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.”

A készítmény legutóbbi TÉB tárgyalására 2022. március 9-én került sor. A TÉB a készítmény **feltételes támogatása** mellett döntött¹:

„A Bizottság megállapításainak összegzése:

- *A költséghatékonyság bizonyítása érdekében a készítmény termelői árának XXX%-os csökkentése szükséges.*
- *Az árcsökkentés következtében a nettó költségvetési hatás is csökken, a kalkulált többletforrás igény XXX - XXX - XXX - XXX Ft a befogadói döntést követő 1-4. évben.*
- *Többletforrás bevonása mellett rendszerszintű támogatás támogatható.”*

A Kérelmező tételesen nem mutatta be az elemzésekben a korábbiakhoz képest megtett változtatásokat. A jelenlegi beadvány a korábbi, 211215/4 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő, Főosztály által azonosított változtatásokat tartalmazza:

- A Nemzeti Rákregiszterből bemutatásra kerültek a legfrissebb, 2020-as adatok, azonban mivel a bazálséjtes karcinóma nem rendelkezik önálló BNO kóddal, így a betegszám becslése bizonytalan.
- A Kérelmező ismertette a terápiás területre vonatkozó legfrissebb ajánlásokat.
- Poszter formájában bemutatásra kerültek a pivotális vizsgálat legfrissebb eredményei (2021. májusi adatzárás).
- Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei, illetve az ehhez használt modellben a 1620-as klinikai vizsgálat újabb (2021. májusból származó) adatzárásából származó adatok kerültek betöltésre a korábbiak (2020. júniusi adatok) helyett. Az említett klinikai vizsgálatban ugyan kizárólag cemiplimab kezelést kaphattak a résztvevők, ugyanakkor a változtatás az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott módszertan miatt a BSC karon számított egészségnyereség is érintett.
- A kérelemhez benyújtott egészség-gazdaságtani modell alapesetében eltérő adatforrást szerepeltetett a komparátor hatásossága jellemzésére, mint a korábbi elemzésben: míg a jelen elemzés esetében a BSC karon várt prognózis becsléséhez egy szekunder adatforrás² került felhasználásra, míg a korábbi elemzés esetében a 1620-as vizsgálatból azoknak a betegeknek az adatai kerültek felhasználásra, akik nem reagáltak a cemiplimab-kezelésre. A komparátor hatásosságának jellemzésére használt adatforrás jelentős különbségeket eredményez a költséghatékonysági elemzés eredményeiben, és az elemzés konklúziójra nézve is: míg a korábbi elemzésben a nonresponder cemiplimab-kezeltek adataival jellemzett komparátorhoz képest a cemiplimab nem bizonyult költséghatékonynak, addig a szekunder adatforrásból feltárt adatokkal jellemzett komparátorhoz képest már igen.
- A hazánkra nézve releváns természetes mortalitási adatok a korábbi kérelemhez készült elemzésekben szereplőhöz képest frissültek, melyet a Kérelmező figyelembe vett, az elérhető legfrissebb, 2020-as naptári év adatait szerepeltetve.

- A korábbi egészség-gazdaságtani modellhez képest újabb hasznosságadatok szerepelnek bemeneti adatként, ugyanakkor adatforrásként és az értékészletként ugyanazok az információk szerepelnek a modellben (az új hasznosságértékek valószínűleg a 1620-as vizsgálat újabb adatzárásával vannak összefüggésben).
- A korábbi elemzéshez képest új mellékhatásként került figyelembe vételre a hyponatraemia, melyhez hasznosságcsökkenés nem, csak költségek társulnak (591 497 Ft, 10M 565Z HBCs kód alapján).
- A Kérelmező frissítette a cemiplimab készítményének kiszerezésenkénti egységárát (termelői áron számítva XXX Ft-ra XXX Ft-ról, árcsökkentés mértéke XXX%), illetve a kérelemhez mellékelte kísérőlevélben XXX %-os kedvezményre tett ajánlatot a cemiplimab támogatásba vétele esetére.
- A Kérelmező a frissített beadványban megváltoztatta a kezelésbe vonható betegek számát, 26, 34, 39 és 41 fő új beteg bevonásával számol évente, így a negyedik év végére összesen 74 fő kezelését becsülte, mely betegszámok magasabbak, mint a 2021-es beadvány betegszámai.

A Kérelmező a beadványban ismertette a BCC kezelésére vonatkozó legfrissebb ajánlásokat. Az NCCN 1.2023-as ajánlása category 2A ajánlással a cemiplimabot javasolja azon leBCC vagy mBCC betegek számára, akik nem kaphatnak HHI-t, vagy progrediáltak a kezelés mellett.³

A TéF célzott irodalomkeresése azonosította a Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) ajánlását⁴ a nem-melanóma bőrdaganatok immunterápiájával kapcsolatban. Az ajánlás említi a cemiplimabot, mint az egyetlen engedélyezett szisztémás kezelés HHI intoleráns/refrakter betegek számára. A szerzők említik a nivolumab monoterápiát és kombinációs kezeléseket is, illetve egy tumor-vakcinát, melyek engedélyezésre várnak előrehaladott BCC-ben.

A Kérelmező konferencia poszter formájában bemutatta a pivotális fázis II-es, nyílt, nem-randomizált, egykarú, multicentrikus 1620-as vizsgálat legfrissebb adatait olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus BCC-ben (leBCC: n=84; mBCC: n=54) szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1) betegeknél, akiknél a korábbi HHI-kezelés hatástalannak vagy tolerálhatatlannak bizonyult (NCT03132636/ R2810-ONC-**1620**/ EMPOWER BCC1). A vizsgálatban a betegek legfeljebb 93 hétig részesültek cemiplimab kezelésben.⁵

A 2021. május 20-i adatzárás eredményei a következők:

leBCC:⁶

15,9 hónapos (0,5; 39,7) medián követés mellett az ORR 32,1% volt [95%CI: 22,4; 43,2], mely 6 beteg (7,1%) esetében volt komplett válasz, 21 fő (25,0%) esetében részleges válasz, 40 beteg (47,6%) esetében pedig stabil betegség volt a legjobb elért válasz. A válaszig eltelt idő mediánja 4,3 hónap (2,1; 21,4) volt. A PFS mediánja 16,5 hónap volt [95%CI: 8,6; 21,4], a 12 hónapos PFS arány Kaplan-Meier becsléssel 56,7% [95%CI: 44,5; 67,1], a 24 hónapos becsült PFS arány 31,7% [95%CI: 20,4; 43,5]. A medián OS-t még nem érték el, a 24 hónapos Kaplan-Meier becslés szerinti OS arány 80,3% [69,0; 87,9].

A leggyakoribb, a kezeléssel időbeni összefüggésbe hozható nemkívánatos események (TEAE) a fáradékonyság (31,0%), a hasmenés (23,8%), a viszketés (21,4%), a gyengeség (20,2%) és az ízületi fájdalom (19,0%) voltak. 3-as vagy annál magasabb fokozatú TEAE 52,4%-ban fordult elő. 15 beteg (17,9%) esetében volt szükség a kezelés megszakítására nemkívánatos esemény miatt. Új biztonságossági szignált nem jelentettek.

mBCC:⁷

8,4 hónapos medián követés mellett (1,5; 36,2) az ORR 24,1% [95%CI: 13,5; 37,6] volt, egy komplett válasszal (1,9%) és 12 részleges válasszal (22,2%), stabil betegséget 16 betegnél (29,6%) jelentettek. A válaszig eltelt idő átlagosan 4,0 hónap volt (2,0; 10,5), a válasz időtartama 16,7 hónap volt [95%CI: 9,8; Nem becsülhető]. Az OS mediánját nem érték el [95%CI: 25,7; NE], a 12 hónapos Kaplan-Meier szerint becsült túlélési arány 84,4% [95%CI: 71,3; 91,9]. A PFS mediánja 8,3 hónap volt [95%CI: 4,2; 15,9].

A leggyakoribb TEAE-k a fáradékonyság (42,6%), a hasmenés (37,0%), a székrekedés (22,2%) és a magasvérnyomás voltak (20,4%). 3-as vagy annál magasabb fokozatú TEAE 42,6%-ban fordult elő. A kezelés megszakításához vezető TEAE 7,4%-ban fordult elő.

A legutóbbi értékelés óta a nemzetközi irodák honlapján az alábbi értékelések jelentek meg:

- - A francia HAS 2022. áprilisi értékelésében közepes klinikai értéket (SMR: Modéré) és összehasonlító adatok nélkül a klinikai többletelőny hiányát (ASMR: V/absence) állapította meg.⁸
- - A kanadai CADTH értékelése 2023. májusában került publikálásra, 97%-os árcsökkentés mellett, a költséghatékonyság igazolása esetén javasolták befogadásra, jó állapotú, további HHI kezelésre nem alkalmas betegek számára, legfeljebb 93 héten keresztül.⁹

A Technológia-értékelő Főosztály a jelen támogatási kérelem mellékleteként benyújtott elemzés bemeneti adatai alapján, a korábbi kérelem részeként benyújtott egészség-gazdaságtani modellben sikeresen reprodukálta a Kérelmező számításait.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a cemiplimab kezelés esetében többlet-egészségnyereséget (2,64 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 35 éves időtávon. Ennek megfelelően a cemiplimab kezelés alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (11 381 206 Ft/QALY). A Kérelmező által bemutatott alapeset eredményeit a 2. táblázat mutatja.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező az elemzésben három, a komparátorok adatforrására vonatkozó lehetséges beállítás átlagát (XXX Ft/QALY-t) mutatta be az elemzés alapeseteként. Az itt szereplő kimutatásban a Főosztályunkhoz benyújtott modellben szereplő alapesetet szerepeltetjük, változtatás nélkül. A korábbi elemzésben szereplő

adatforrást (Non-responders from cemiplimab trial) használva a BSC hatásosságának jellemzésére az ICER értéke XXX Ft/QALY lenne, ami alapján a releváns küszöbértékhez (XXX Ft/QALY) várt árcsökkentés mértéke minden más paramétert figyelmen kívül hagyva legalább XXX% lenne. A Kérelmező által a kísérőlevélben felajánlott XXX% árkedvezmény mértéke elmarad a költséghatékonyság igazolásához ebben a forgatókönyvben szükségesétől.

2. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzés alapeseti eredményei 35 éves időtávon

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Cemiplimab	XXX Ft	3,66 QALY	XXX Ft	2,64 QALY	XXX Ft / QALY
Best Supportive Care, BSC	XXX Ft	2,10 QALY	ref.	ref.	ref.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

A költségvetési hatás elemzésben a cemiplimab listaáron számított kisserelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, teljes éves terápiás költsége az alkalmazási előírásban szereplő adagolás alapján XXX Ft. A Kérelmező által várt kúrahossz és az alkalmazási előírás szerinti adagolás mellett a betegenkénti kúraköltség XXX Ft.

Ha a 1620-as klinikai vizsgálatban rögzített mPFS értékeket vesszük figyelembe és a becsléseinket differenciáljuk a terápiás javallatban megjelölt betegkör alcsoportjai (leBCC és mBCC) szerint, akkor a teljes betegkörben XXX Ft, a leBCC és mBCC betegkörben pedig rendre XXX Ft és XXX Ft lenne a várt teljes kúraköltség (3. táblázat).

3. táblázat: A cemiplimab gyógyszerkészítmény költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
Libtayo 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Terápiás költség összesen				
Kérelmező által javasolt kezelési időtartam alapján (22 hónap)	XXX Ft			
Kúrahossz a vizsgálatba* bevont betegek mPFS-e alapján (13,1 hónap)	XXX Ft			
leBCC betegek kúrahossza mPFS* alapján (19,3 hónap)	XXX Ft			
mBCC betegek kúrahossza mPFS* alapján (8,3 hónap)	XXX Ft			

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*A 1620-as vizsgálatban felvett mPFS értékek alapján.

A Kérelmező által várt, nagykereskedelmi áron számított, a cemiplimab kezelés támogatásba vételének összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft lenne, mely a komparátor (BSC kezelés) figyelembe vételével megegyezik a nettó költségvetési hatással (4. táblázat).

4. táblázat: Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1	Y2	Y3	Y4
Kezelési költség (évente)	XXX Ft			
Éves becsült <u>új</u> betegek száma	26	34	39	41
Dobozforgalom*	245	765	1 090	1 238
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (LIBTAYO támogató döntést követően) (nagykereskedelmi áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (LIBTAYO támogatás nélkül)	A bruttó támogatási kiáramlással megegyezik (a komparátor a BSC)			

*Tartalmazza az előző év(ek)ről áthúzódó betegszámot is.

Forrás: LIBTAYO társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

3. Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei nem egyeznek meg a 211215/4 NEAK regisztrációs számú 2021-es beadvánnyal és mellékleteivel. A Kérelmező kiegészítésként mellékelte egy kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a támogatási kérelemhez készült elemzések főbb változtatásait a klinikai (cemiplimab újabb hatásossági eredményeinek bemutatása) és egészség-gazdaságtani elemzésekben (cemiplimab termelői árának változtatása). A Főosztály a bemutatottakhoz képest további változtatásokat azonosított.

Bár a benyújtott befogadási kérelemhez készült egészség-gazdaságtani elemzés tartalmaz olyan változtatást, ami alapján az egészség-gazdaságtani elemzés alapesete módosult, a klinikai bizonyítékok evidenciaszínje nem módosult, így nem értelmezhető a TéF korábbi véleményének módosítása. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI Módszertani Ajánlásokban bemutatott¹⁰ szempontjait.

4. Referenciák

- ¹ „Libtayo_TÉB jkv_20220309-1.docx” c. dokumentum
- ² Cowey L, Chen CI, Aguilar KM, Davies K, LaFontaine PR, Fury MG, Bowler T, Golozar A, Jalbert JJ. Real-World Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Basal Cell Carcinoma Following First-Line Hedgehog Inhibitor Discontinuation. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 May;12(5):1211-1224. doi: 10.1007/s13555-022-00724-y. Epub 2022 May 4. PMID: 35507216; PMCID: PMC9110576.
- ³ NCCN: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf [2023-06-19]
- ⁴ Silk AW, Barker CA, Bhatia S, Bollin KB, Chandra S, Eroglu Z, Gastman BR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Immunother Cancer*. 2022 Jul;10(7):e004434.
- ⁵ EMPOWER BCC study protocol: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/36/NCT03132636/Prot_000.pdf [2023-07-21]
- ⁶ Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K et al, “Phase 2 study of cemiplimab in patients with locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: Long-term follow-up,” Presented at Winter Clinical Derm 2023, January 13–18, 2023 (encore of previous presentation at the European Association of Dermato Oncology [EADO] Congress 2022, April 21–23, Stratigos AJ et al.).
- ⁷ Lewis KD, Peris K, Sekulic A et al, “Primary analysis of Phase 2 results for cemiplimab in patients with metastatic basal cell carcinoma who progressed on or were intolerant to hedgehog inhibitors,” Poster presented at the South Beach Symposium (SBS) Annual Scientific Meeting, February 9–12, 2023 (encore of previous presentation at the American Association for Cancer Research [AACR] 2022 Annual Meeting, April 8–13, Lewis KD et al.).
- ⁸ HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367549/fr/libtayo-cemiplimab-cbcla-ou-cbcm [2023-06-19]
- ⁹ CADTH: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0260REC-Libtayo_Final.pdf [2023-06-19]
- ¹⁰ Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Technológia-értékelő Főosztály. Módszertani Ajánlások. Verziószám: 1.0 (2022. december 21.) ISBN-szám: 978-615-01-6954-5. Elérhető: <https://ogyei.gov.hu/ajanlasok>.