



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Libtayo

350 mg concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN cemiplimab

Терапевтично показание	Libtayo като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен базалноклетъчен карцином (laBCC или mBCC), които са прогресирали или са с непоносимост към инхибитор на сигналния път Hedgehog (hedgehog pathway inhibitor, ННІ)
Начало - край на процедурата	16.05.2025 – 23.12.2025 г.
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Libtayo**

Здравен проблем

Злокачествените заболявания на кожата съставляват най-големия дял от всички видове рак при човека и обхващат множество подтипове, включително меланом и немеланомен рак на кожата (НМРК). НМРК се разделя допълнително на няколко подкатегории. Базалноклетъчният карцином (БКК) е най-разпространената форма на НМРК и представлява приблизително 80% от всички диагнози на НМРК. Следващата най-често срещана форма е плоскоклетъчният карцином на кожата (squamous cell carcinoma, SCC), който съставлява приблизително 20% от диагнозите на НМРК. БКК възниква в резултат на аномална пролиферация на базалните клетки на епидермиса и обикновено се среща в изложените на слънце части на тялото. Случаите на авансирал БКК (аБКК) са хетерогенни и включват лаБКК (локално авансирал) и мБКК (метастатичен базалноклетъчен карцином).

ЛаБКК представляват по-голямата част от случаите на аБКК, като около 95% от пациентите попадат в тази категория.

Взимането на решение за провеждане на лъчетерапия или хирургична интервенция при лаБКК зависи от фактори, като диаметър на тумора, хистология, ширина на хирургическите граници, оставаща функционалност на включената структура, естетичен резултат, способност на пациента да понесе хирургичната интервенция, въздействие върху качеството на живот (QoL) и предпочитания на пациента.

Приблизително 5% от случаите на аБКК са метастатични. Пациентите с мБКК се определят като такива, при които първичният кожен БКК се е разпространил в локални или отдалечени лимфи възли или далечни органи или тъкани.

Данни от скорошно проучване на пациенти с мБКК показват, че медианата на времето от поставянето на първоначалната диагноза на БКК до поставянето на диагнозата мБКК е 6 години.

Епидемиологични данни

Епидемиологичните данни за БКК са ограничени в сравнение с другите основни видове рак, тъй като случаите не се регистрират в националните регистри за рак и програмите за наблюдение, като Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) и GLOBOCAN.

Установено е, че географската близост до Екватора и по-голямата надморска височина са положително свързани с по-висока честота на БКК. Излагането на UV-лъчение е по-високо на по-високи географски ширини, отколкото на по-ниски географски ширини. Епидемиологичните данни за БКК също показват вариации в зависимост от различни демографски характеристики на популациите.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Приблизителните стойности на заболяемостта от БКК в страните от Европа (Обединеното кралство, Ирландия, Германия, Франция, Италия, Испания и Нидерландия) варират от 45,6 до 491,9 на 100 000 човекогодини.

Според проучвания, публикувани през последните 10 години, между 0,25% и 0,80% от всички пациенти с БКК имат лаБКК.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на Libtauo е анализиран в клиничното проучване **1620 (NCT03132636)** за оценка на безопасността и ефикасността на сепiрlіmаb при пациенти с аБКК. Това е фаза 2, нерандомизирано, отворено, многоцентрово проучване с 2 групи на сепiрlіmаb при пациенти с аБКК, при които е имало прогресия на заболяването при терапия с ННІ, не са имали по-добър резултат от стабилно заболяване след 9 месеца терапия с ННІ (без прекъсвания на лечението) или са имали непоносимост към предходна терапия с ННІ. Проучването има 2 групи: Група 1 включва пациенти с мБКК, а Група 2 - пациенти с лаБКК. Комбинираната популация от пациенти с мБКК и лаБКК се нарича аБКК. В проучването са включени общо 132 пациенти с аБКК и мБКК.

Медианната продължителност на проследяването е 15,9 месеца при пациентите с лаБКК и 8,4 месеца при пациентите с мБКК. Към крайната дата 84 пациенти с лаБКК и 54 пациенти с мБКК съставляват пълния набор за анализ. Честотата на обективен отговор (ORR) според ICR (независим централен преглед) е 32% при пациентите с лаБКК, като 25% са с частичен отговор (PR), 7% са с пълен отговор (CR), и 24% при пациенти с мБКК, с 22% PR и 2% с CR.

По отношение на ключовата вторична крайна точка медианната стойност на продължителност на отговора (DOR) не е достигната към крайната дата за нито една от групите. Делът на пациентите с продължаващ отговор на 12-ия месец въз основа на оценката на Каплан-Майер е 85% при отговорилите с лаБКК, 67% при отговорилите с мБКК и 80% като цяло.

Медиана на PFS според ICR е 16,5 месеца за пациенти с лаБКК и 8,3 месеца за пациенти с мБКК. Оценената вероятност за PFS след 12 месеца е 56,7% за пациенти с лаБКК и 47,7% за пациенти с мБКК.

Към крайната дата на проучването, очакваната медиана на OS не е достигната за пациентите с лаБКК, както и за пациентите с мБКК. Оценената вероятност за OS след 12 месеца е 92,2% за пациентите с лаБКК и 84,4% за пациентите с мБКК.

Данни за безопасност

Най-често срещаните нежелани събития, възниквали при лечението (treatment-emergent adverse events, TEAE) от каквато и да е степен (настъпили при $\geq 15\%$ от пациентите) са: умора (33,3%), астения (15,9%), диария (25,0%) и сърбеж (19,7%). TEAE от степен ≥ 3 се появяват при 44,7% (59/ 132) от пациентите (33,3% [16/ 48] при мБКК; 51,2% [43/ 84] при лаБКК). Най-често срещаните TEAE от степен ≥ 3 (появяващи се при $\geq 2\%$ от



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



пациентите) са: хипертония (4,5%), колит (3,0%) и умора, инфекция на пикочните пътища, хи-покалиемия, зрителни нарушения и повишено кръвно налягане.

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителни алтернатива на semiplinab е избрана „най-добра поддържаща грижа”, (best supportive care, BSC).

Фармакоикономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Представени са 3 положителни оценки на Libtayo® (semtiplimab) като монотерапия, показан за лечение на възрастни пациенти с лаБКК или мБКК, които са прогресирали или са с непоносимост към ННІ, от HAS (Франция), IQWiG (Германия) и CADTH (Канада).

Приложен анализ

Проведен е анализ разход-ползност (cost-utility analysis, CUA) и анализ разход-ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA). Здравните ползи за пациентите са измерени като добавени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и добавени години живот (life-years gained, LY). Разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на инкременталното съотношение на разходната ефективност ICUR (лв./ QALY) и ICER (лв./ LY).

Анализът е изготвен от перспективата на заплащащата институция – НЗОК. Избраният времеви хоризонт е до живот - 35 години. Сравнителната алтернатива на semiplinab е BSC. Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел, който включва три здравни състояния - преди прогресия (pre-progression); след прогресия (post-progression) и абсорбиращо здравно състояние (смърт).

Проведеният анализ показва, че оценяваната здравна технология се разполага в NE (northeast) квадрант на графиката на разходната ефективност, което е над условно приетия праг на рентабилност за България за 2024 г.

Libtayo® (semtiplimab) е първата терапия за възрастни пациенти с лаБКК или мБКК, които са прогресирали или са с непоносимост към ННІ. Липсата на ефективни възможности за тези пациенти подчертава критичната медицинска нужда. Semiplimab осигурява важен напредък в лечението, предоставяйки дългоочаквана терапевтична алтернатива, като демонстрира подобрена преживяемост и подобрено качество на живот (QoL). Резултатите подкрепят semiplimab като ефективна терапевтична опция в сравнение с BSC.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителните алтернативи, разходи за приложение, разходи за амбулаторно



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



наблюдение/диспансеризация и медицински услуги, разходи за контрол на нежелани събития, разходи за палиативни грижи.

Анализ на подгрупи

Неприложим.

Анализ на бюджетното въздействие

Времевият хоризонт на анализа на бюджетното въздействие е 5 години. Анализът е проведен от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК. Прогнозният брой пациенти е 15 през първата година и 30 през петата година. Разработени са два сценария – „свят с Libtayo® (INN cemiplimab) ” и „свят без Libtayo® (INN cemiplimab) ”.

Проведеният анализ на бюджетното въздействие показва, че реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание на Libtayo® (INN cemiplimab) в Приложение 2 на ПЛС генерира допълнителен разход за НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Здравната технология Libtayo (cemiplimab) е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G4 (IgG4). Cemiplimab потенцира Т-клетъчните отговори, като блокира свързването на рецептора за програмирана клетъчна смърт - PD-1 с лигандите PD-L1 и PD-L2. Свързването на PD-1 с неговите лиганди, които се експресират от антиген-представящи клетки и могат да бъдат експресирани от туморни клетки и/или други клетки от туморната микросреда, води до инхибиране на Т-клетъчните функции, като пролиферация, секреция на цитокини и цитотоксична активност.

Libtayo® (cemiplimab) е първата терапия за възрастни пациенти с лаБКК или мБКК, които са прогресирали или са с непоносимост към ННІ. Cemiplimab осигурява важен напредък в лечението, предоставяйки дългоочаквана терапевтична алтернатива, като демонстрира подобрена преживяемост и подобро QoL. Проведеният фармакоикономически анализ показва, че оценяваната здравна технология се над условно приетия праг на рентабилност за България за 2024 г.

Според анализа на бюджетното реимбурсирането на оценяваното показание води до допълнителен разход за НЗОК.