

## Liečivo cemiplimab (Libtayo) na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom, po progresii na liečbe inhibítormi dráhy hedgehog projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 34670; ATC skupina: L01FF06; ŠÚKL kód: 2200D).

**Zadávatel:** Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 11.11.2024\*

**Autori:** Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD., Mgr. Filip Tomek, Ing. Kristína Kráľovičová, MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, M.Sc.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo cemiplimab (Libtayo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podkladov, t.j. 04.07.2024. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 05.07.2024), t.j. termín 11.11.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Libtayo aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Libtayo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Libtayo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 11.11.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34670>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Libtayo. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

## Problematika

Nemelanómové nádory kože sú v bielej populácii najčastejším typom zhubných nádorov. Približne 80 % všetkých diagnostikovaných nemelanómových nádorov kože tvorí bazocelulárny karcinóm (BCC, basal cell carcinoma). BCC je častý hlavne v populácii nad 60 rokov, ale v posledných rokoch je pozorovaný postupný vzostup incidencie aj v mladšej populácii. Najväčším rizikovým faktorom vzniku BCC je vystavenie UV žiareniu ale môže mať aj genetický základ. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí vystavenie ionizujúcemu žiareniu alebo chemickým karcinogénom (napr. arzén), či oslabený imunitný systém.

BCC sa najčastejšie objavuje na hlave a krku, teda na miestach, ktoré sú najčastejšie vystavované UV žiareniu. Väčšina prípadov je ľahko liečiteľných chirurgicky. Zanedbanie alebo zlyhanie liečby však môže viesť k progresii na lokálne pokročilý BCC (laBCC, locally advanced BCC) prípadne metastatický BCC (mBCC), ktoré tvoria približne 1 % všetkých prípadov BCC. Pri laBCC dochádza k výraznej deštrukcii okolitého tkaniva, čo vedie k chronickej bolesti, funkčnému poškodeniu a znetvoreniu. Napriek tomu, že výskyt mBCC je zriedkavý, pri ďalšej progresii ochorenia môže dôjsť k vzniku metastáz najčastejšie v lymfatických uzlinách, kostiach, pľúcach alebo na koži.

Niektoré prípady laBCC sú liečiteľné chirurgicky alebo pomocou rádioterapie. V prípade, že tieto liečebné možnosti laBCC nie sú možné (napríklad z dôvodu veľkosti nádoru, rizikovej lokácie nádoru či zlého klinického stavu pacienta) a pri mBCC sa odporúča systémová liečba inhibítormi signálnej dráhy hedgehog.

Cemiplimab je protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1, ktorá sa odporúča na liečbu pacientov s laBCC a mBCC, ktorí liečbu inhibítormi dráhy hedgehog netolerujú, alebo u nich pri tejto liečbe došlo k progresii.

Držiteľ registrácie požiadal 28.06.2024 o úhradu lieku Libtayo (liečivo cemiplimab) pre balenie 1 x 7 ml/350 mg (infúzny roztok) na liečbu dospelých pacientov s laBCC a mBCC, ktorí progredovali na liečbe inhibítormi dráhy hedgehog alebo netolerujú inhibítory dráhy hedgehog s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Libtayo v predmetnej indikácii v 05/2021.

## Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva cemiplimab (liek Libtayo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo cemiplimab (liek Libtayo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva cemiplimab (liek Libtayo)?

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Populácia<br/>(z angl. <b>P</b>opulation)</p>     | <p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bazocelulárny karcinóm</li> <li>Iné zhubné nádory kože</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: C44.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dospelí pacienti s lokálne pokročilým (laBCC, locally advanced basal cell carcinoma) alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom (mBCC, metastatic basal cell carcinoma), u ktorých sa ochorenie zhoršilo alebo ktorí netolerujú inhibítor dráhy hedgehog (HHI, hedgehog pathway inhibitor).</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hradená liečba sa môže indikovať onkológom, dermatológom alebo rádiológom v monoterapii u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom, ktorí progredovali na liečbe inhibítormi dráhy hedgehog (HHI, hedgehog pathway inhibitor) alebo netolerujú HHI. Maximálna dĺžka hradenej liečby je 93 týždňov.</li> <li>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ), ONK (onkológ). RAT (rádiológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Carcinoma, Basal Cell</p> |
| <p>Intervencia<br/>(z angl. <b>I</b>ntervention)</p> | <p><b>Cemiplimab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cemiplimab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1). Cemiplimab má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokovat' jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí.</li> <li>Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút. Liečba môže pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.</li> </ul> <p>MeSH: cemiplimab</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Komparátor<br/>(z angl. <b>C</b>ontrol)</p>       | <p><b>Najlepšia podporná starostlivosť (BSC, z angl. best supportive care)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paliatívna liečba za cieľom zvýšiť kvalitu života, zmierniť chronickú bolesť, zabrániť bakteriálnej infekcii, obmedziť krvácanie a zápach.</li> <li>BSC pozostáva najčastejšie z prípravkov na lokálne ošetrovanie otvorených nádorov (kyselina fusidová, neomycín/bacitracín, fluóruracil a i.), analgetík (morfín, fentanyl a i.), paliatívnej rádioterapie, výživových doplnkov alebo transfúzie pri anémii.</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov lokálne pokročilého a metastatického BCC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Palliative Care; Administration, Topical; Analgesics; Analgesics, Opioid; Anti-Bacterial Agents; Antineoplastic Agents; Radiotherapy; Dietary Supplements; Blood Transfusion</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Ukazovatele (z angl. <b>O</b>utcomes)</p>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinická účinnosť                                         | <p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ORR</b> (z angl. objective response rate; objektívna miera odpovede)</li> <li><b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li><b>CR</b> (z angl. complete response; dosiahnutie kompletnej remisie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p> |
| Bezpečnosť                                                | <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Klinická účinnosť                                         | <p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich<br/>ak nie sú dostupné, tak:<br/>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie<br/>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu<br/>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Bezpečnosť                                                | <p>RCTs a metaanalýzy z nich<br/>ak nie sú dostupné, tak:<br/>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie<br/>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu<br/>Prospektívne observačné štúdie<br/>Jednoramenné štúdie</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ekonomické hodnotenie                                     | Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>4</sup> [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>, SÚKL<sup>6</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>7</sup>, IQWiG<sup>8</sup>, CADTH<sup>9</sup>, HAS<sup>10</sup>, ZIN<sup>11</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

<sup>5</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>6</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>7</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>8</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>9</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>10</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>11</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

## Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

### Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

### Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

### Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.