

Liečivo cemiplimab (Libtayo) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie

Hodnotenie zdravotníckej technológie

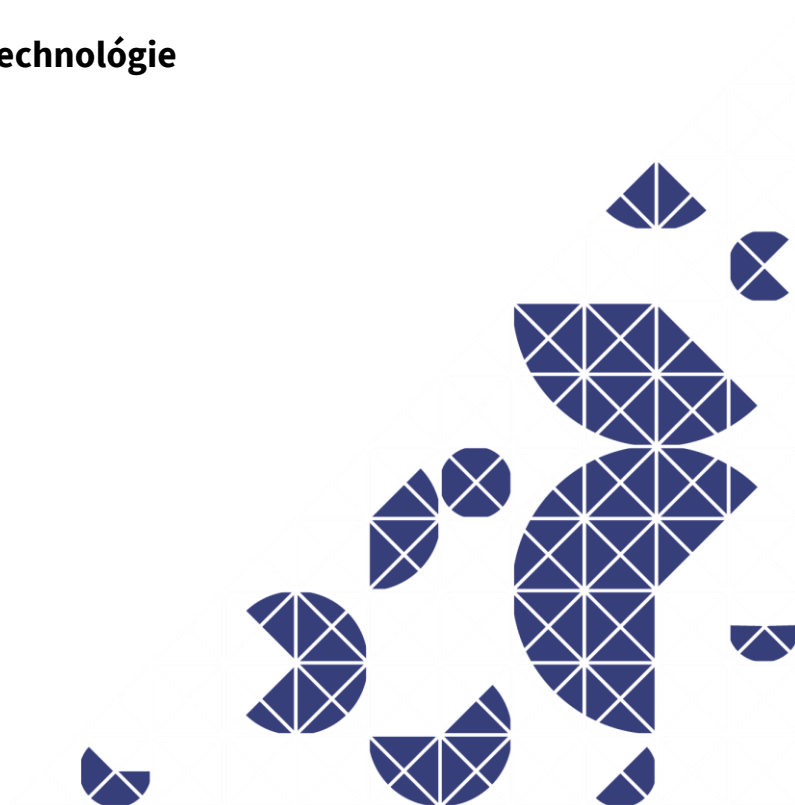
Číslo žiadosti:
34670

ATC skupina:
L01FF06 (L01XC33)

ŠÚKL kód:
2200D

Publikované dňa:
10.12.2024

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: L83A

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	21
3.4. Opis intervencie (B0001)	23
3.5. Registrácia technológií (A0020)	23
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	24
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	24
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	25
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	26
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	28
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	28
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	29
4.3. Výsledky účinnosti	32
4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	37
4.5. Výsledky bezpečnosti	38
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	39
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	42
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	42
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	42
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	54
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	55
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	57
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	57
6.2. Základný scenár predložený DR	57
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	60
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	63
7.1. Etická analýza	63
7.2. Organizačné aspekty	64
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	64
7.4. Právne aspekty	65
8. Zdroje	67
9. Appendix	70
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	70
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	72
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	72
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	73
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	73

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: TNM klasifikácia nádoru	19
Tabuľka 3: Klasifikácia štádií nádoru	20
Tabuľka 4: Klinické scenáre, v ktorých možno CSCC klasifikovať ako laCSCC	20
Tabuľka 5: Odporúčaný interval sledovania pacientov s laCSCC alebo mCSCC podľa Európskych odporúčaní	21
Tabuľka 6: Zastúpenie liečebných režimov u pacientov s CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie podľa DR na základe prieskumu	27
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií	29
Tabuľka 8: Výsledky OS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3	33
Tabuľka 9: Výsledky PFS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3	35
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	45
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS	47
Tabuľka 12: Prehľad hodnôt kvality života podľa stavu použitých vo farmako-ekonomickom modeli	49
Tabuľka 13: Jednotkové náklady na lieky použité vo farmako-ekonomickom modeli	50
Tabuľka 14: Percentuálne zastúpenie následnej liečby použité vo farmako-ekonomickom modeli	51
Tabuľka 15: Náklady na manažment pacienta použité vo farmako-ekonomickom modeli	52
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR	54
Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	55
Tabuľka 18: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	55
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	59
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	59
Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia	61
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	62
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	62

Obrázky

Obrázok 1: KM krivky OS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 stanovené nezávislým centrálnym hodnotením pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3	33
Obrázok 2: Porovnanie KM kriviek pre OS – PLAT, pozorovaný CEM poolovaný zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423, predikovaný CEM podľa STC, predikovaný CEM podľa MAIC	34
Obrázok 3: Forest plot HR OS a PFS CEM vs platinová chemoterapia z ITC pri použití poolovaných dát zo štúdií EMPOWER-CSCC-1 a 1423	34
Obrázok 4: KM krivky PFS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 stanovené nezávislým centrálnym hodnotením pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3	35
Obrázok 5: Porovnanie KM kriviek pre PFS – PLAT, pozorovaný CEM poolovaný zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423, predikovaný CEM podľa STC, predikovaný CEM podľa MAIC	35
Obrázok 6: Priebeh výsledkov kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 zo skupín 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1 v jednotlivých cykloch	36
Obrázok 7: Výsledky kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 zo skupín 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1	37
Obrázok 8: Štruktúra predloženého modelu	43
Obrázok 9: Prehľad extrapolácií v ramene cemiplimabu v ukazovateli OS	45
Obrázok 10: Prehľad extrapolácií v ramene komparátora PLAT+5-FU v ukazovateli OS	46
Obrázok 11: Porovnanie DR a NIHO nastavenia modelovania OS	47
Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene cemiplimabu v ukazovateli PFS	48
Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene komparátora PLAT+5-FU v ukazovateli PFS	48
Obrázok 14: Výpočet cieľovej populácie na liečbu liekom Libtayo	58
Obrázok 15: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky	59

Použité skratky

5-FU	5-fluorouracil
AE	Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinická keratóza
ALT	Alanín transaminázy
AST	Aspartát transaminázy
AUC	Plocha pod krivkou (z angl. area under curve)
BCC	Bazocelulárny karcinóm (z angl. basal cell carcinoma)
BIC	Bayesiánske informačné kritérium (z angl. bayesian information criterion)
BSA	Povrch tela (z angl. body surface area)
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť (z angl. best supportive care)
BWH	Birmingham and Women's Hospital
CEM	Cemiplimab
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
CPT	Cisplatina
CSCC	Skvamocelulárny karcinóm kože (z angl. cutaneous squamous cell carcinoma)
CT	Počítačová tomografia (z angl. computer tomography)
DCO	Termín zberu údajov (z angl. data cut-off)
DER	Dermatológ
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	Receptor rastového faktora (z angl. Epidermal growth factor)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Typ štandardizovaného dotazníka kvality života (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire)
EQ-5D-5L	Typ štandardizovaného dotazníka kvality života (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level)
ERG	Pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov (z angl. evidence review group)
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society For Medical Oncology)
FEM	Farmako - ekonomický model
FER	Farmako - ekonomický rozbor
GFR	Rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. glomerular filtration rate)
HR	Pomer rizík (z angl. hazard ratio)
i.v.	Intravenózne podanie
ICR	Nezávislé centrálné posúdenie (z angl. independent central review)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost utility ratio)
irAE	Imunitne podmienené nežiaduce udalosti (z angl. immune-related adverse event)
ITC	Nepriame porovnanie (z angl. population-adjusted indirect treatment comparison)
KM dáta	Kaplan-Meierove dáta
KPT	Karboplatina
laBCC	Lokálne pokročilý bazocelulárny karcinóm kože (z angl. locally advanced basal cell carcinoma)
laCSCC	Lokálne pokročilý CSCC (z angl. locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. matching-adjusted indirect comparison)
mBCC	Metastatický bazocelulárny karcinóm (z angl. metastatic basal cell carcinoma)
mCSCC	Metastatický CSCC (z angl. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Zobrazenie magnetickou rezonanciou (z angl. magnetic resonance imaging)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií

NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. National Institute for Health and Care Excellence)
NMA	Sieťové meta analýzy (z angl. network-meta analysis)
NMSC	Nemelanómové nádory kože (z angl. nonmelanoma skin cancer)
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non-small cell lung cancer)
OCT	Optická koherentná tomografia (z angl. optical coherence tomography)
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	Stav po progresii ochorenia (z angl. progressed disease)
PD-1	Receptor programovanej smrti 1 (z angl. programmed death 1)
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival)
PLAT	Platina
PRO	Pacientami reportovaný ukazovateľ (z angl. primary reported outcome)
PSM	Model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model)
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
RCM	Reflexná konfokálna mikroskopia
RECIST 1.1	Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (z angl. response evaluation criteria in solid tumors)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics, SPC)
STC	Simulované porovnanie liečob (z angl. simulated treatment comparisons)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SVLZ	Spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky
TEAE	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. treatment emergent adverse event)
ToT	Čas na liečbe (z angl. time on treatment)
TRAE	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. treatment related adverse events)
TRTEAE	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment related treatment emergent adverse event)
UICC	Union for International Cancer Control
UNL	Horná hranica normálneho rozmedzia (z angl. upper limits of normal)
VAS	Vizuálno-analógová stupnica
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health organization)
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Libtayo v monoterapii v indikácii liečba dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie, **pokiaľ** držiteľ registrácie **neadresuje extrémne vysokú neistotu** spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti v zmluve o podmienkach úhrady lieku podľa §7a ods. 1 zákona 363/2011 Z. z.
- Neistota vyplýva z modelovania na základe výsledkov účinnosti s výrazne nízkou kvalitou klinického dôkazu a nízkou validitou, konkrétne porovnania združených dát z jednoramenných štúdií fázy 1 a 2 a jednoramennej retrospektívnej observačnej štúdie s 18 pacientmi.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Skvamocelulárny karcinóm kože (CSCC, z angl. cutaneous squamous cell carcinoma) je druhý najčastejší sa vyskytujúci typ nemelanómového nádoru kože. Pokročilé štádiá ochorenia zahŕňajú lokálne pokročilý CSCC (laCSCC, z angl. locally advanced CSCC), ktorý nie je vhodný na kuratívny chirurgický zákrok a kuratívne ožarovanie, a metastatický CSCC (mCSCC). Pokročilé formy CSCC sú typicky agresívne alebo recidivujúce, pacientom spôsobujú bolesť, svrbenie, deformáciu a majú vplyv aj na psychické a sociálne fungovanie pacientov. V súčasnosti nie je na liečbu laCSCC a mCSCC schválená žiadna systémová liečba okrem konvenčnej chemoterapie. Podľa klinickej odborníčky môže byť využitie lieku Libtayo prelomové v liečbe pacientov s laCSCC a mCSCC.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **CEM** = cemiplimab
- Komparátormi sú režimy:
 - **PLAT + 5-FU** = platina (cisplatina/karboplatina) + 5-fluorouracil

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **CEM preukázal prínos v porovnaní s platinovou chemoterapiou (PLAT) v liečbe pacientov s laCSCC a mCSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny zákrok alebo ožarovanie.** Prínos bol preukázaný na základe neukotveného MAIC (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison, nepriame porovnanie upravené párovaním) dát z jednoramenných štúdií EMPOWER-CSCC-1 fázy 2 a 1423 fázy 1 pre CEM a jednoramennej retrospektívnej štúdie Jarkowski 2016 pre PLAT na 18 pacientoch. **Prínos je spojený s významnou neistotou, nakoľko kvalita dôkazu je výrazne nízka.**
- **Celkové prežívanie (OS):** CEM [REDACTED] štatisticky významný prínos v ukazovateli OS. Pacienti užívajúci CEM v štúdiách EMPOWER-CSCC-1 fázy 2 a 1423 fázy 1 dosiahli v MAIC voči pacientom užívajúcim PLAT z retrospektívnej štúdie Jarkowski 2016 v ukazovateli OS HR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED]). Celková pravdepodobnosť prežitia pre reportované podskupiny v štúdii po 48 mesiacoch dosiahla 61,8 % (95 % CI; 54,0 - 68,7).
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival):** V ukazovateli PFS CEM nepreukázal štatisticky významný prínos oproti PLAT. Pacienti užívajúci CEM v štúdiách EMPOWER-CSCC-1 a 1423 dosiahli v MAIC voči pacientom užívajúcim PLAT v štúdii Jarkowski 2016 v ukazovateli PFS HR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED]). Dosiahnutý medián PFS relevantné podskupiny v štúdii EMPOWER-CSCC-1 bol 22,1 mesiaca (95 % CI: 10,4 až 32,3).
- **Kvalita života:** DR nepredložil komparatívne informácie o kvalite života. V skupinách 1 – 3 štúdie EMPOWER-CSCC-1 bolo štatisticky významné zlepšenie v celkovej kvalite života dosiahnuté už v 3. liečebnom cykle (8-týždňový cyklus pre skupiny 1 a 2 a 9-týždňový pre skupinu 3) a klinicky významné zlepšenie v 12. cykle. Klinicky významné zlepšenie v cykle 12 bolo dosiahnuté v oblasti

bolesti, insomnie, straty chuti do jedla a zápchy. Celkovo 91 % respondentov dosiahlo klinicky významné zlepšenie alebo stabilitu v cykle 12.

- **Bezpečnosť:** DR nepredložil informácie o komparatívnej bezpečnosti. Údaje o nežiaducich udalostiach so štúdiu Jarkowski 2016 nie sú dostupné. V jednoramennej štúdii EMPOWER-CSCC-1 malo 99,50 % pacientov aspoň 1 nežiaducu udalosť vyskytujúcu sa počas liečby (TEAE, z angl. treatment emergent adverse Event). Celkovo 49,2 % pacientov zaznamenalo aspoň 1 TEAE $\geq$ 3. stupňa. TEAE viedli k smrti u dvoch pacientov. 148 pacientov (76,7 %) malo aspoň 1 nežiaducu udalosť súvisiacu s liečbou (TRTEAE, z angl. treatment related treatment emergent adverse event). Celkovo sa u 17,6 % pacientov vyskytla TRTEAE $\geq$ 3. stupňa, 11,4 % pacientov malo aspoň 1 závažnú TRTEAE a 8,3 % pacientov prerušilo liečbu kvôli aspoň 1 TRTEAE. U jedného pacienta bola zaznamenaná TRTEAE vedúca k úmrtiu. Imunitne podmienené nežiaduce udalosti (irAE, z angl. immune-related adverse event) identifikované skúšajúcim sa vyskytli u 68,9 % pacientov, z ktorých 7,8 % prerušilo skúšanú liečbu kvôli týmto irAE. Devätnásť pacientov (9,8 %) malo závažné irAE. Väčšina irAE bola 1. alebo 2. stupňa. U 15,0 % pacientov sa vyskytla aspoň 1 irAE stupňa $\geq$ 3.
- **Limitáciami štúdií EMPOWER-CSCC-1 a 1423** sú jednoramenný, nekontrolovaný dizajn a z toho vyplývajúca absencia komparatívnych údajov. Údaje pre kontrolné rameno pochádzajú z jednoramennej retrospektívnej observačnej štúdie Jarkowski 2016 vykonanej na malom počte 18 pacientov, čo rovnako predstavuje veľmi nízku úroveň klinického dôkazu. Internú validitu dôkazu ďalej znižuje rozdielnosť porovnávaných populácií v oboch štúdiách. Výsledky kvality života sú reportované iba pre pacientov s CEM a najdlhšie po 12 cykloch liečby. Interpretácia výsledkov klinickej účinnosti je problematická aj z dôvodu nesúladu deklarovaného mediánu sledovania a predložených Kaplan-Meierových dát.
- **Významná neistota stanoveného klinického prínosu vyplýva aj z problémov v externej validite štúdií EMPOWER-CSCC-1, 1423 a štúdie Jarkowski 2016.** Pri pacientoch užívajúcich CEM zahrnutých do modelovania klinickej účinnosti bolo použité rôzne dávkovanie, pričom menšia časť pacientov dostávala dávkovanie CEM, aké požaduje DR. Zloženie platinového režimu v komparatívnom ramene nie je jasné a je možné, že plne nezodpovedá komparátoru v tomto hodnotení, ktorým je PLAT+ 5-FU. Do štúdií s CEM boli navyše zahrnutí iba pacienti s ECOG 0-1.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Libtayo pri požadovanej výške úhrady 4 106,06 eur za balenie dosahuje ICUR, ktorý je pod prahovou hodnotou nákladovej efektívnosti definovanou zákonom. Existuje však extrémna neistota, že ani pri uvedenej úhrade nebude liek nákladovo efektívny.**
- V pôvodnom nastavení modelu DR dosiahol CEM ICUR voči PLAT + 5-FU vo výške 45,6-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60,6-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok CEM voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje CEM ICUR voči PLAT+5-FU vo výške 53,8-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 60,6-tisíc €/QALY. CEM dosahuje klinický prínos ■■■ QALY voči komparátoru PLAT+5-FU s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■■■ €.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva z modelovania na základe výsledkov účinnosti s výrazne nízkou kvalitou klinického dôkazu a nízkou validitou, konkrétne naivného porovnania združených dát z jednoramenných štúdií fázy 1 a 2 a jednoramennej retrospektívnej observačnej štúdie s 18 pacientami. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu zľavu, ktorá zníži túto neistotu.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Libtayo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ €. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade pacientov vhodných na liečbu a v odhade počtu pacientov, ktorí v súčasnosti dostávajú liečbu CEM vo výnimkovom režime.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Navrhujeme doplniť indikačné obmedzenie o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Libtayo v predmetnej indikácii sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 1.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.06.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	04.07.2024 ¹
Zverejnenie projektového protokolu	09.08.2024
Prerušenie konania č. 1	11.09.2024 - 09.10.2024 (10.09.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 09.10.2024)
Vydanie odporúčania	10.12.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

¹ DR doplnil podklady do neverejnej časti portálu.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva cemiplimab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov so skvamocelulárnym karcinómom kože v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa cemiplimab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva cemiplimab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Iný zhubný nádor kože • MKCH-10²: C44.- Populácia podľa EMA: • Monoterapia pre dospelých pacientov s mCSCC alebo laCSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Monoterapia pre dospelých pacientov s mCSCC alebo laCSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie. • Maximálna dĺžka hradenej liečby je 24 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), DER (dermatológ). MeSH³: Carcinoma, Squamous Cell
Intervencia (z angl. Intervention)	Cemiplimab (CEL) • je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1), ktorá má zosilňovať reakcie T-buniek, vrátane protinádorových reakcií, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na PD-L1 a PD - L2, ktoré sú exprimované v bunkách prezentujúcich antigén a môžu byť exprimované nádormi alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút cez intravenóznou súpravu obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, inzertný alebo prídavný filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 až 5 mikrónov). DR predpokladá rovnaké dávkovanie, maximálne po dobu 24 mesiacov. MeSH: cemiplimab

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

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

Komparátor (z angl. Control)	Zlúčeniny platiny + 5-Flurouracil (PLAT + 5-FU) PLAT sú podporné chemoterapie na báze platiny – cisplatina a karboplatina. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. Odporúčaná dávka cisplatiny závisí od typu ochorenia a súbežného dávkovania iných cytostatík. Pri intravenózne infúzii s trvaním 6 – 8 hodín je jednotlivá dávka cisplatiny 50 – 120 mg/m² povrchu tela (z angl. body surface area, BSA) každé 3 – 4 týždne alebo 15 – 20 mg/m² BSA päť po sebe idúcich dní, každé 3 – 4 týždne. Odporúčaná dávka karboplatiny u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky karboplatiny v mg: Dávka (mg) = cieľová AUCL (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]. 5-FU je analógom uracilu, komponentu ribonukleovej kyseliny a pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Po vnútrobunkovej premene na aktívny deoxynukleotid zasahuje do syntézy DNA tým, že blokuje premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. 5-FU sa môže podávať intravenóznou injekciou ako bolusová dávka, infúzia alebo kontinuálna infúzia až po dobu niekoľkých dní, dávka a rozpis liečby závisia od zvoleného liečebného režimu, indikácie, celkového zdravotného stavu a predchádzajúcej liečby pacienta. DR predpokladá dávkovanie 1000 mg/ m² BSA 4 x za 3 týždne. MeSH: Carboplatin, Cisplatin, Fluorouracil
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) CR (z angl. complete response; dosiahnutie kompletnej odpovede) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich

⁴ **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.

	ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
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

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

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

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Vysvetlenia k 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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 06.08.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 09.08.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované autormi (LČ, DD) a kontrolované vedúcimi (MP, LG) a supervízorom (MP).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 09.08.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (09.08.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti, ktorí sa však do hodnotenia nezapojili. So žiadosťou o vstup odborníkov boli následne oslovené dve klinické odborníčky v oblasti dermatovenerológie a onkodermatológie, ktoré poskytli svoje vstupy do prebiehajúceho NIHO hodnotenia lieku Libtayo L83B. Do hodnotenia sa zapojila jedna klinická odborníčka.

Pacientske organizácie boli prvotne kontaktované 06.08.2024. So žiadosťou o zapojenie do hodnotenia sme oslovili OZ Pacientov s dermatologickými malignitami. Od oslovej pacientskej organizácie sme neobdržali vstup. V hodnotení sú preto použité stanoviská patientskeho experta, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia lieku Libtayo NICE.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť priveľká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2, 3, 4]

Kožné malignity (rakovina kože) tvoria celosvetovo najväčšiu časť všetkých nádorových ochorení a zahŕňajú početné podtypy vrátane melanómov a nemelanomových nádorov kože (z angl. nonmelanoma skin cancer, NMSC). NMSC (diagnóza C44.- Iný zhubný nádor kože podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, MKCH-10) je najčastejším typom rakoviny kože a jeho incidencia za posledné dekády celosvetovo stúpa. Delí sa do niekoľkých kategórií, vrátane bazocelulárneho karcinómu (z angl. basal cell carcinoma, BCC), skvamocelulárneho karcinómu kože (z angl. cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) a ďalších zriedkavých podtypov (karcinóm z Merkelových buniek; kožné lymfómy, kožné adnexálne nádory, Kaposiho sarkómy a iné sarkómy). CSCC je hodnotený ako druhý najbežnejší podtyp, ktorý predstavuje približne 20 % NMSC, zatiaľ čo BCC predstavuje 70 – 80 % prípadov NMSC (zriedkavé podtypy spolu tvoria < 1 % všetkých karcinómov kože). U imunosuprimovaných pacientov je obrátené pozorovaná prevaha CSCC oproti BCC, pričom CSCC predstavuje 80 % NMSC a BCC 20 %.

CSCC vzniká z plochých buniek (skvamóznych keratinocytov) v epiderme a bežne sa vyskytuje v častiach tela, ktoré sú vystavené slnku, ako je tvár, uši, krk, pery a končatiny. Väčšina CSCC (70 % – 90 %) sa vyskytuje na hlave a krku, pričom viac ako polovica nádorov je na prednej časti hlavy, na čele alebo na ušiach. Hoci sa CSCC zvyčajne vyvíja na anatomických miestach, ktoré sú vystavené slnku, môže tiež vzniknúť na miestach, ktoré boli predtým zjazvené (napr. po popálení), alebo na miestach s chronickou ulceráciou (a teda s chronickým zápalom). Môže rásť de novo, zvyčajne sa však vyvíja z prekursorových lézií (aktinická keratóza (AK), morbus Bowen). CSCC má veľmi dobrú prognózu, v dôsledku častého výskytu je však spojený s vysokým celkovým počtom úmrtí. Väčšinou je liečiteľný adekvátnou chirurgickou excíziou, niektoré prípady však majú agresívny priebeh, komplikujú sa regionálnou rekurenciou (3 – 8 %) a/alebo metastázami (1,9 – 10 %) a môžu rezultovať do mortality (2 – 5 % spomedzi všetkých CSCC).

Pokročilý CSCC zahŕňa metastatické ochorenie (z angl. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC) a lokálne pokročilé ochorenie (z angl. locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC), ktoré nie je vhodné na kuratívny chirurgický zákrok, ani kuratívne ožarovanie. Pacienti s mCSCC majú uzlinové alebo vzdialené

metastázy. U pacientov s laCSCC nádory prenikajú do hlbších vrstiev kože alebo okolitých štruktúr a nádory sú typicky agresívne alebo recidivujúce. Pacienti, ktorí nie sú vhodní na operáciu, sú definovaní ako pacienti s inoperabilnými nádormi alebo s kontraindikáciou na operáciu alebo pacienti bez dosiahnutej kontroly ochorenia po predchádzajúcom chirurgickom zákroku.

Rizikové faktory ochorenia [1, 2]

Pravdepodobnosť progresie z prekursorovej lézie AK do CSCC sa pohybuje od 0,025 % do 16 % pre individuálnu léziu za rok. Hlavnými faktormi zvyšujúcimi riziko vzniku CSCC je kumulatívna celoživotná expozícia UV žiareniu, svetlý kožný fototyp, dlhodobá predchádzajúca fototerapia, expozícia ionizujúcemu žiareniu alebo ožarovanie pre interné malignity, chemické karcinogény, infekcia ľudským papiloma vírusom (HPV), imunosupresia, chronický zápal, fajčenie a niektoré genetické ochorenia a drogy. CSCC sa častejšie vyskytuje u mužov (pomer muži / ženy je 2 - 3 : 1) a predominantne sa vyskytuje vo vyšších vekových skupinách.

Závažnosť a symptómy [1, 4, 5]

CSCC v rôznych klinických štádiách vykazuje odlišné klinické charakteristiky. Primárny CSCC je liečiteľný pri väčšine pacientov, avšak malá časť pacientov dosiahne pokročilé štádium ochorenia (lokálne pokročilý alebo metastatický CSCC). Prvý príznak CSCC typicky zahŕňa anamnézu nehojaceho sa vredu alebo abnormálneho rastu na koži vystavenej slnku. Väčšina CSCC sa vyskytuje na hlave a krku. Často postihnuté miesta predstavujú dolnú peru, vonkajšie ucho, periaurikulárnu oblasť, čelo a pokožku hlavy. Prekancerózna lézia AK sa javí ako šupinaté plaky alebo papuly, často s erytematóznou bázou. Lézia AK má zvyčajne niekoľko milimetrov v priemere, so sfarbením od normálnej farby kože po ružovú alebo hnedú. Lézie CSCC in situ môžu zahŕňať vzhľad od šupinatej, ružovej škvrny až po tenkú keratotickú papulu alebo plak podobný AK. Klasická manifestácia CSCC lézie predstavuje plytký vred s nahromadenými okrajmi, často pokrytý plakom. Vzhľad každého jednotlivého CSCC sa môže líšiť v závislosti od miesta a rozsahu ochorenia. Napríklad Bowenova choroba, podtyp CSCC in situ, je charakterizovaná ostro ohraničeným ružovým plakom na koži, ktorá nie je vystavená slnku. CSCC pery často vzniká na rumelkovom okraji spodnej pery a môže sa prejavovať ako xeróza (suchosť), fisurujúca atrofia (stenčenie epidermy s rozštiepením) a dyspigmentácia.

Primárny nádor môže rásť horizontálne a vertikálne. Bolesť a svrbenie sú bežné znaky CSCC. Lokálnym rozšírením môže nádor prerásť do hlbokých štruktúr, vrátane tukových tkanív, chrupaviek, svalov a kostí. Perineurálna invázia je lokálne rozšírenie, ktoré je zákerné, pretože je často klinicky skryté. Dysfunkcia hlavových nervov, najčastejšie postihujúca tvárový a trojklanný nerv, svedčí o významnej perineurálnej invázii. Príznaky a symptómy perineurálnej invázie môžu zahŕňať svrbenie, bolesť, necitlivosť, brnenie alebo pocit mravčenia pod kožou.

laCSCC môže vzniknúť z mnohopočetných relapsov po nesprávnom iniciálnom manažovaní primárneho CSCC alebo priamo z vysoko biologicky agresívneho CSCC. To vyústi do väčších nádorov s induráciou okolitej kože a možnou inváziou do susedných anatomických lokalít (ako orbita, sínusy), môže byť spojený s bolestivosťou. mCSCC sa môže prezentovať in-transitnými, uzlinovými alebo vzdialenými metastázami, pričom pravdepodobnosť metastázy je 1,9 – 10 % a pravdepodobnosť mortality 2 – 5 % spomedzi všetkých CSCC.

Pacientsky expert sa v NICE hodnotení lieku Libtayo vyjadril, že život s laCSCC a mCSCC je náročný aj z dôvodu viditeľnosti ochorenia, kvôli čomu sa pacienti často izolujú od zvyšku spoločnosti. Ochorenie sa môže prejavovať v podobe nepríjemne páchnucich nádorových rán, ktoré môžu spôsobovať bolesť a vyžadujú časovo náročnú starostlivosť. Život s ochorením podľa patientskeho experta NICE sťažuje aj nepredvídateľnosť jeho progresie.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia CSCC [1,4]

Klasifikácia CSCC vychádza z 8. vydania UICC (Union for International Cancer Control, 2017) a z 8. vydania AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2017) a z T klasifikačného systému BWH (Birmingham and Women's

Hospital). Klasifikácia je zosumarizovaná aj v Štandardných postupoch Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) pre manažment nemelanómovej rakoviny kože, rakoviny z keratinocytov a manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu z roku 2021 (viď Tabuľka 2) [4].

Tabuľka 2: TNM klasifikácia nádoru

 TNM klasifikácia UICC, TNM 8. vydanie 2017 (okrem očných mihalníc, hlavy/krku, perianálnej oblasti, vulvy a penisu)	
T - nádor	
TX	primárny nádor sa nedá identifikovať
T0	žiadny dôkaz primárneho nádoru
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor < 2 cm v najväčšom rozmere
T2	tumor > 2 cm a < 4 cm v najväčšom rozmere
T3	tumor > 4 cm v najväčšom rozmere alebo menšia erózia kosti alebo PNI alebo hlboká invázia
T4a	tumor s celkovým postihnutím kostnej korticalis/drene
T4b	tumor s postihnutím osového skeletu vrátane foraminálneho postihnutia a postihnutia vertebrálnych otvorov po epidurálny priestor
N - regionálne lymfatické uzliny	
Nx	regionálne lymfatické uzliny nemožno hodnotiť
N0	žiadne metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
N1	metastáza v jednej lymfatickej uzline < 3 cm v najväčšom rozmere
N2	metastáza v jednej ipsilaterálnej uzline > 3 cm a < 6 cm v najväčšom rozmere alebo mnohopočetné ipsilaterálne uzliny všetky < 6 cm v najväčšom rozmere
N3	metastáza v lymfatickej uzline > 6 cm v najväčšom rozmere
M - vzdialené metastázy	
M0	žiadne vzdialené metastázy
M1	choroba so vzdialenými metastázami

Zdroj: [4]

V prípade mnohopočetných simultánnych CSCC (okrem očných mihalníc, hlavy / krku, perianálnej oblasti, vulvy, penisu), sa klasifikuje nádor s najvyššou T kategóriou a počet ďalších separátnych tumorov sa označí v zátvorke, napr. T2 (5), pričom:

- hlbka invázie je definovaná ako invázia za podkožným tukom alebo > 6 mm (meranie od stratum granulosum príľahlej normálnej epidermis po bázu nádoru). Perineurálna invázia pre T3 klasifikáciu je definovaná ako klinické alebo rádiografické postihnutie príslušných nervov bez invázie do foramenu alebo lebečnej spodiny.
- kontralaterálne uzliny u iných CSCC nádorov ako hlava / krk sú vzdialené metastázy

Štádiá definuje Tabuľka 3. mCSCC zodpovedá štádiu IVB.

Tabuľka 3: Klasifikácia štádií nádoru

Štádiá			
Založené na AJCC / UICC TNM 8. vydanie pre CSCC (2017) (pre všetky lokality CSCC, okrem perianálnej oblasti, vulvy, penisu a očných mihalníc)			
Štádium 0	Tis	N0	M0
Štádium I	T1	N0	M0
Štádium II	T2	N0	M0
Štádium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Štádium IV A	T1,T2,T3	N2,N3	M0
	T4	akékoľvek N	M0
Štádium IV B	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

Zdroj: [4]

Držiteľ registrácie (DR) uvádza, že v publikácii od kolektívu Cañueto et al. sú uvedené klinické scenáre (zhrnuté v tabuľke nižšie), v ktorých možno CSCC klasifikovať ako laCSCC [1, 6].

Tabuľka 4: Klinické scenáre, v ktorých možno CSCC klasifikovať ako laCSCC

Nádor napádajúci kostné štruktúry
Nádor s klinickou alebo rádiologickou perineurálnou inváziou
Veľkosť nádoru neumožňuje kuratívny chirurgický zákrok alebo operáciu bez neprijateľných kozmetických alebo funkčných následkov
Nádor napádajúci špičku nosa alebo vyžadujúci rinektómiu
Nádor napádajúci telesné dutiny (kraniálne, hrudné alebo abdominopelvické) alebo spojený s vysokým rizikom ich napadnutia
Nádor postihujúci ucho a vyžadujúci aurikulektómiu
Nádor hlavy a krku s priamym rozšírením do vedľajších nosových dutín
Nádor s tranzitnou metastázou
Hlboká recidíva v oblasti s predošlou excíziou
Nádor postihujúci očné viečko alebo vnútorný kútik s hroziacou orbitálnou inváziou

Zdroj: [1] podľa [6]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania [1,4,7]

Diagnostika CSCC podľa štandardných postupov MZ SR pre CSCC z roku 2021 [4] a Európskych interdisciplinárnych odporúčaní pre CSCC z roku 2023 [7]:

Dermatoskopia a iné neinvazívne techniky

Dermatoskopia sa pri diagnostike používa pri nejednoznačných prípadoch, pri minimálne invazívnych CSCC alebo pri pigmentových variantoch CSCC, pričom je možné nájsť cievné štruktúry podobné glomerulom, zoskupené cievy, sponkovité cievy a vyrovnanie bodiek a ciiev. U keratinizujúcich CSCC vidno abnormálnu keratinizáciu vlasových folikulov a adnexálnych štruktúr s belavými kruhmi, pričom sú častejšie na tvári a korelujú s dobre diferencovanými nádormi. U zle diferencovaných CSCC sú diagnostickými kritériami červená farba, nepravidelné / atypické cievy a nedostatok bielej farby, nedostatok šupín / keratínu.

Reflexná konfokálna mikroskopia (RCM) a optická koherentná tomografia (OCT) sa nevyužívajú v rutinej diagnostike, ale môžu byť v niektorých prípadoch užitočné. RCM môže byť využitá na diferenciáciu medzi CSCC a BCC. OCT umožňuje vertikálne rezy tkaniva do hĺbky 1 - 2 mm a môže napomáhať v rozlíšení foriem in situ od včasných invazívnych CSCC.

Histopatologická diagnostika

Biopsia alebo excízia a histologické overenie sa odporúča u všetkých klinicky suspektných CSCC. Podľa veľkosti nádoru a terapeutického prístupu môže byť iniciálne aj incízna alebo excízna biopsia, či punch biopsia.

V patologickom zhodnotení majú byť uvedené nasledujúce prognostické faktory:

- histologická hrúbka alebo hĺbka invázie,

- histologický podtyp (bežný, verukózný, desmoplastický, akantolytický, adenoskvamózny, bazoskvamózny, iný),
- histologický stupeň (dobře diferencovaný, stredne diferencovaný, slabo diferencovaný, nediferencovaný),
- desmoplastický typ a stav okrajov,
- prítomnosť perineurálnej invázie,
- prítomnosť lymfatickej vaskulárnej invázie,
- kaliber postihnutých nervov s perineurálnou inváziou, ak je $\geq 0,1$ mm.

Klinické vyšetrenie

Aj keď je celkové riziko postihnutia lymfatických uzlín relatívne nízke (približne 5 %), všetci pacienti majú byť klinicky dôkladne vyšetrení aj s palpáciou lymfatických uzlín. Tento postup je u väčšiny nízko-rizikových CSCC dostatočný. V prípade klinicky detekovateľných regionálnych lymfatických uzlín sa odporúča cytologické vyšetrenie pomocou aspirácie tenkou ihlou.

Zobrazovacie vyšetrenia

CSCC s postihnutím lymfatických uzlín vyžaduje vyšetrenie celého kožného povrchu a zobrazovacie techniky na vylúčenie vzdialených metastáz.

Zobrazovacie techniky pre laCSCC a mCSCC sa konzultujú v multidisciplinárnom tíme, pričom rádiologička rozhoduje o najvhodnejších zobrazovacích modalitách. Pri veľkých tumoroch, kde sa predpokladá postihnutie pod nimi ležiacich štruktúr (napr. invázia do orbity), sa na určenie rozsahu tumoru alebo prítomnosti metastáz indikuje počítačová tomografia (z angl. computer tomography, CT) alebo zobrazenie magnetickou rezonanciou (z angl. magnetic resonance imaging, MRI). Na detekciu metastáz vo vzdialených orgánoch sa využíva CT alebo pozitronová emisná tomografia (PET) v kombinácii s CT.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa klinickej odborníčky býva ochorenie diagnostikované klinickým a dermatoskopickým vyšetrením u dermatovenerológa prvého kontaktu a neskôr u dermatovenerológa alebo klinického onkológa na špecializovanom onkologickom pracovisku. Na potvrdenie diagnózy je potrebné cytologické a histopatologické vyšetrenie. Podozrenie na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie sa overuje zobrazovacími vyšetreniami metódami (sonografia, röntgenové vyšetrenie, CT, MRI alebo PET).

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Európske interdisciplinárne odporúčania pre liečbu invazívneho CSCC z roku 2023 [8]

Sledovanie

Odporúčaný interval sledovania pre pacientov s pokročilým CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie, udáva Tabuľka 5.

Tabuľka 5: Odporúčaný interval sledovania pacientov s laCSCC alebo mCSCC podľa Európskych odporúčaní

Rok sledovania	Klinické vyšetrenie	Ultrazvuk lymfatických uzlín/príušných žliaz	CT,MRI,PET/CT
1	3 mesiace	3 – 6 mesiacov	3 – 6 mesiacov
2	3 mesiace	3 – 6 mesiacov	3 – 6 mesiacov
3-5	3 mesiace	3 – 6 mesiacov	3 – 6 mesiacov
4+	-	-	na základe odpovede
6+	6 – 12 mesiacov	6 – 12 mesiacov	-

Zdroj: [8]

Liečba

Pre pacientov s pokročilým CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie, je odporúčaná nasledovná systémová terapia, pričom je potrebný multidisciplinárny prístup:

1. Imunoterapia anti PD-1 – v Európe je aktuálne jedinou schválenou liečbou **cemiplimab** (pembrolizumab a nivolumab sú súčasťou klinických štúdií); stupeň odporúčania B; úroveň dôkazu 2; sila konsenzu 100 %.
2. Inhibítory receptora rastového faktora (z angl. Epidermal growth factor, EGFR) – **cetuximab** pre pacientov, ktorí zlyhali alebo netolerovali imunoterapiu; cetuximab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny je preferovaný pred monoterapiou; stupeň odporúčania C; úroveň dôkazu 3; sila konsenzu 100 %.
3. Chemoterapia – Aktuálne nie sú schválené žiadne systémové chemoterapie na liečbu CSCC. Dostupné dáta k účinnosti chemoterapeutických režimov, či už ako monoterapia alebo polychemoterapia pri rôznych chemoterapeutikách (platina, 5-fluorouracil, bleomycín, methotrexát) sú slabé a nekonzistentné. Polychemoterapia síce vyzerá byť efektívnejšia ako monochemoterapia, avšak je sprevádzaná horšími vedľajšími účinkami a toleranciou, zvlášť pri staršej populácii, ktorá je charakteristická pre pokročilý CSCC. **Chemoterapia na báze platiny** je však používaná ako štandardný chemoterapeutický režim pri manažmente pokročilého CSCC.
4. **Elektrochemoterapia** s bleomycínom a cisplatinou – pri laCSCC ak nie je možná iná liečba, kvalita dôkazu je však limitovaná.

Podľa **ESMO** (z angl. European Society For Medical Oncology) **odporúčaní Talianskej Asociácie Onkológie z roku 2024** odporúčajú zväziť chemoterapiu na báze platiny pred najlepšou podpornou liečbou/paliatívnou liečbou pre pacientov pokročilým CSCC, avšak kvalita dôkazu je veľmi nízka [9].

Následná liečba

Pre pacientov, ktorí zlyhali na konkrétnej liečbe, je odporúčený ďalší nasledujúci bod v poradí liečby.

Národné štandardné postupy MZ SR z roku 2021 [4]

Sledovanie

Typ a interval sledovania je v súlade s Európskymi odporúčaniami. laCSCC a mCSCC treba klinicky sledovať každé 3 mesiace počas 5 rokov, potom každých 6 - 12 mesiacov. Zo zobrazovacích vyšetrení ultrazvuk lymfatických uzlín každých 3 - 6 mesiacov počas 5 rokov, potom každých 6 - 12 mesiacov. CT, MRI alebo PET / CT každých 3 - 6 mesiacov počas 3 rokov, potom individuálne podľa symptómov a štádia. Predpokladá sa vysoké riziko regionálnych a vzdialených metastáz.

U imunosuprimovaných pacientov (orgánovo transplantovaní, pacienti s chronickou lymfocytovou leukémiou alebo s xeroderma pigmentosum) je potrebné klinické sledovanie počas celého života v 3 - 6 mesačných intervaloch podľa charakteristiky primárnych nádorov. Zobrazovacie vyšetrenia prebiehajú podľa charakteristiky primárnych nádorov. Predpokladá sa veľmi vysoké riziko nových kožných nádorov a rekurencie.

Liečba

Pre pacientov s pokročilým CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie, je odporúčaná nasledovná systémová terapia, pričom je potrebný multidisciplinárny prístup (rozdiely oproti európskym odporúčaniam sú podčiarknuté):

- Imunoterapia anti PD-1 (**cemiplimab**, **pembrolizumab**); stupeň odporúčania A; Level dôkazu 2; sila konsenzu 100 %.
- Inhibítory EGFR (**cetuximab**) – pre pacientov, ktorí zlyhali alebo netolerovali imunoterapiu; terapia je účinnejšia ak sa kombinuje s chemoterapiou alebo rádioterapiou; stupeň odporúčania C; Level dôkazu 3; sila konsenzu 80 %.
- Chemoterapia – pre pacientov, ktorí zlyhali alebo netolerovali imunoterapiu; preferovaná je **chemoterapia na báze platiny**, terapia je účinnejšia ak sa kombinuje s EGFR inhibítormi alebo rádioterapiou; stupeň odporúčania C; Level dôkazu 3-4; sila konsenzu 90 %
- **Elektrochemoterapia** – aplikácia bleomycínu alebo cisplatinu s ihlovou elektródou do tumoróznej masy a pulzná aplikácia. Účinnosť elektrochemoterapie v zmysle kontroly ochorenia a lokálnej odpovede sa udáva v rozpätí 20 % - 70 %. Elektrochemoterapiu možno použiť aj na zníženie progresie nádoru s benefitom voči krvácaniu a iným symptómom spojeným s tumoróznou masou.

Následná liečba

Pre pacientov, ktorí zlyhali na konkrétnej liečbe, je v súlade s európskymi odporúčaniami odporúčaný ďalší nasledujúci bod v poradí liečby.

Americké odporúčania National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024 [10]

Liečba

V prípade pacientov s pokročilým CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie, je odporúčaná systémová terapia nasledovne:

1. Preferovaným režimom je imunoterapia: **cemiplimab/pembrolizumab/klinická štúdia**.
2. Ďalšími odporúčanými režimami v prípade nevhodnosti imunoterapie/progresii na imunoterapii sú:
 - a. **Karboplatina + paklitaxel ± cetuximab**
 - b. **EGFR inhibítory (napr. cetuximab)**
3. Užitočné za určitých okolností:
 - a. **Kapcitabín**
 - b. **Cisplatina**
 - c. **Cisplatina + 5-FU**

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa klinickej odborníčky sa v súčasnej klinickej praxi pri liečbe laCSCC a mCSCC používa chemoterapia na báze cisplatiny alebo karboplatiny a 5-FU. V následnej línii liečby sa podľa odborníčky využívajú off-label liečby anti PD-1 protilátkou pembrolizumabom alebo inhibítormi EGFR, prípadne off-label elektrochemoterapia.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Cemiplimab (CEM) je plne humanizovaná monoklonálna protilátka typu imunoglobulínu G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2. Zapojenie PD-1 pomocou ligandov PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované bunkami prezentujúcimi antigén a môžu byť exprimované nádorovými bunkami a/alebo inými bunkami v mikroprostredí nádorov, vedie k inhibícii funkcie T buniek, ako je proliferácia, sekrécia cytokínov a cytotoxická aktivita. CEM má zosilňovať odpovede T buniek, vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. CEM je produkovaný v kultúre bunkovej suspenzie ovariálnych buniek čínskeho škrečka s použitím rekombinantnej DNA technológie.

Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút cez intravenóznú súpravu obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, inertný alebo prídavný filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 až 5 mikrónov). Každá injekčná liekovka obsahuje 350 mg CEM v 7 ml. Liečba môže pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Neodporúča sa zníženie dávky. Môže sa vyžadovať oneskorenie dávkovania alebo ukončenie podávania lieku na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti [11]. DR predpokladá rovnaké dávkovanie, maximálne po dobu 24 mesiacov [1].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Libtayo v predmetnej indikácii pokročilého CSCC (nižšie podčiarknutá indikácia) odporučil v 04/2019 Výbor Európskej liekovej agentúry (z angl. European Medicines Agency, EMA) pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use). Libtayo v indikácii pokročilého CSCC bol podmienčne registrovaný na európskej úrovni v 06/2019 pod číslom EU/1/19/1376/001 a postupne mu bola rozšírená indikácia. Štandardnú registráciu získal v 07/2022. Liek Libtayo nemá v EMA v predmetnej indikácii orphan dezignáciu [12].

Aktuálne znenie indikácie v súhrne charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics, SPC) **pre liek Libtayo** (podčiarknutá indikácia je predmetom tohto hodnotenia) [11]:

Skvamocelulárny karcinóm kože

Liek LIBTAYO je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým (mCSCC, metastatic cutaneous squamous cell carcinoma) alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože (laCSCC, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma), ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.

Bazocelulárny karcinóm

Liek LIBTAYO je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov 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).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Liek LIBTAYO je v monoterapii indikovaný v prvej línii na liečbu dospelých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer) exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 50 % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo aberácií ROS1, ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemorádiáciu, alebo
- metastatický NSCLC.

LIBTAYO je v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny indikovaný na prvú líniu liečby dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 1 % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo ROS1 aberácií, ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemorádiáciu, alebo
- metastatický NSCLC.

Karcinóm krčka maternice

LIBTAYO ako monoterapia je indikovaný dospelým pacientom na liečbu rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice a progresiu ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Libtayo v súčasnosti nie je v SR zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) [13]. DR sa už v minulosti (08/2020) pokúšal o kategorizáciu tohto lieku v predmetnej indikácii pokročilého CSCC. MZ SR rozhodlo v 01/2021 nezaraďiť liek Libtayo do ZKL. DR sa voči rozhodnutiu odvolal. MZ SR v 02/2021 rozhodnutím vrátilo liek Libtayo na ďalšie prejednanie, pričom v ďalšom prejednaní MZ SR v 09/2021 opäť rozhodlo nezaraďiť liek Libtayo do ZKL. Dôvodom nezaradenia bola nedostatočná sila dôkazu klinického účinku z dôvodu krátkeho sledovania jednoramennej štúdie fázy II bez porovnania s komparátorom [14].

Liek Libtayo nie je zaradený do zoznamov hradených nekategorizovaných liekov jednotlivých zdravotných poisťovní (ZP) [15, 16, 17], avšak podľa DR v súčasnosti 30 % pacientov užíva v predmetnej indikácii pokročilého CSCC liek Libtayo v režime výnimiek podľa osobitných prípadov úhrad v zmysle § 88 Zákona 363/2011 Z. z. [1]

Súčasťou prebiehajúceho predmetného konania (ID 24670) sú ďalšie požadované indikácie [1]:

- Bazocelulárny karcinóm - prebiehajúce konanie, príprava NIHO hodnotenia 83B
- Karcinóm krčka maternice - prebiehajúce konanie, príprava NIHO hodnotenia 83C

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

NICE v 08/2019 v konaní TA592 vydal negatívne odporúčanie na štandardné hradenie CEM v predmetnej indikácii, t.j. u pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože u dospelých, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívnu rádioterapiu. Odporúčaná bola možnosť hradenia prostredníctvom Cancer Drug Fund za podmienok liečby do progresie alebo maximálne 24 mesiacov a poskytnutia dodatočnej zľavy [18].

NICE neskôr v 06/2022 v konaní TA802 vydal pozitívne odporúčanie na hradenie CEM v indikácii na liečbu metastatického alebo lokálne pokročilého skvamocelulárneho karcinómu kože u dospelých, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívnu rádioterapiu do progresie ochorenia alebo maximálne 24 mesiacov pri poskytnutí dodatočnej zľavy [5].

Požadovaná indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, je v súlade s indikáciou hradenou v Anglicku.

Česko

SÚKL v 11/2022 vydal rozhodnutie [19] o dočasnej úhrade CEM v indikácii u dospelých s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo rádioterapiu pri kumulatívnom splnení nasledujúcich podmienok:

- a) pacient má výkonnostný stav 0 – 1 podľa ECOG (Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group));
- b) pacient nevykazuje prítomnosť symptomatických mozgových metastáz alebo mozgové metastázy sú adekvátne liečené;
- c) pacient nie je dlhodobo liečený systémovými kortikosteroidmi v dávke prednizónu nad 10 mg denne (či zodpovedajúcim ekvivalentom) alebo inou imunosupresívnou liečbou;
- d) pacient nemá diagnostikované závažné aktívne systémové autoimunitné ochorenie s výnimkou nasledujúcich ochorení: diabetes mellitus I. typu, autoimunitný zápal štítnej žľazy, kožné autoimunitné ochorenia (napr. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecia, vitiligo);
- e) pacient má prijateľnú funkciu obličiek a pečene (hladina kreatinínu je menšia alebo rovná 1,5x horná hranica normálneho rozmedzia (z angl. upper limits of normal, ULN), hladina bilirubínu menšia alebo rovná 1,5x ULN, u pacientov s Gilbertovým syndrómom menšia alebo rovná 3x ULN, hladina aspartát transaminázy (AST) a alanín transaminázy (ALT) menšia alebo rovná 3x ULN, v prípade prítomnosti pečenej metastázy menšia alebo rovná 5x ULN), a súčasne uspokojivé hodnoty krvného obrazu (hladina hemoglobínu väčšia alebo rovná 90 g/l, počet leukocytov väčší alebo rovný $2,5 \times 10^9$ /l, počet neutrofilov väčší alebo rovný $1,5 \times 10^9$ /l, počet trombocytov väčší alebo rovný 100×10^9 /l).

Liečba je hradená do progresie ochorenia, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 – 8 týždňov z dôvodu odlišného mechanizmu účinku imuno-onkologickej terapie a/alebo neakceptovateľnej toxicity, maximálne však po dobu 2 rokov.

Požadovaná indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, je rozšírená oproti indikácii hradenej v Česku, nakoľko neobsahuje vymenované podmienky.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie lieku Libtayo 350 mg (koncentrát na infúzny roztok, intravenózne použitie, con inf 1 X 7 ml/350) **4 106,06 €/balenie** v súlade s návrhom maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni odvodennej z návrhu úradne určenej ceny [1].

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať: onkológom alebo dermatológom v monoterapii u dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.

Maximálna dĺžka hradenej liečby je 24 mesiacov.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ), DER(dermatológ).“

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

Podľa klinického odborníka nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor režim chemoterapie platina + 5-fluóruracil (PLAT+5-FU). DR pokladá za komparátor Cisplatinu + 5-FU.

Režim PLAT + 5-FU

Zlúčeniny platiny (PLAT) [20]

Cisplatina a karboplatina sú podporné chemoterapie na báze platiny patriace medzi cytostatiká.

Mechanizmus účinku sa podobá účinku bifunkčných alkylačných látok. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti.

- **Cisplatina (CPT)** je komplexná zlúčenina ťažkého kovu určená na liečbu nádorov. Cisplatina v menšej miere inhibuje aj syntézu RNA a proteínov. Pôsobí nešpecificky na bunkový cyklus a ovplyvňuje tiež bunky vo fáze G₀. Podobne ako väčšina cytostatík inhibuje určité imunitné procesy, nestimuluje cytotoxicitu makrofágov. Len cis forma cisplatiny má antineoplastický a protinádorový účinok. Cisplatina nie je v zmysle SPC indikovaná na liečbu CSCC [21]. Ide teda o použitie off-label. Na Slovensku nie je zaradená v ZKL a je hradená nad rámec kategorizácie spôsobom mimoriadneho dovozu. Odporúčaná dávka cisplatiny závisí od typu ochorenia, očakávaného terapeutického účinku, individuálnej odpovede pacienta a súbežného dávkovania iných cytostatík. Pri intravenózne inžúzi s trvaním 6 – 8 hodín je jednotlivá dávka cisplatiny 50 – 120 mg/m² povrchu tela (z angl. body surface area, BSA) každé 3 – 4 týždne alebo 15 – 20 mg/m² BSA päť po sebe idúcich dní, každé 3 – 4 týždne [21]. DR predpokladá dávkovanie 75 mg/m² BSA [1].
- **Karboplatina (KPT)** nie je ani v zmysle SPC liečivo indikované na liečbu CSCC [22]. Ide teda o použitie off-label. Toto použitie môže byť riešené výnimkami udelenými MZ. Vzhľadom na to, že sa CPT a KPT podávajú v zdravotníckych zariadeniach, sú hradené cez paušálne platby, problémy s úhradou aj s prihladením k relatívne nízkej cene nepredpokladáme. Odporúčaná dávka KPT u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² BSA ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v inžúzi počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky KPT v mg: Dávka (mg) = cieľová oblasť pod krivkou (z angl. area under curve, AUC) (mg/ml x min) x [GFR (rýchlosť glomerulárnej filtrácie, z angl. glomerular filtration rate) ml/min + 25] [23]. DR modeluje použitie platiny iba prostredníctvom cisplatiny na základe predpokladu rovnakého terapeutického účinku a teda s dávkovaním karboplatiny nezahŕňa [1].

5-FU [24]

5-FU je analógom uracilu, komponentu ribonukleovej kyseliny. Liek pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Po vnútrobunkovej premene na aktívny deoxynukleotid zasahuje do syntézy DNA tým, že blokuje premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. Fluóruracil môže byť tiež inkorporovaný do RNA, čím interferuje so syntézou RNA. V zmysle SPC nie je indikovaný na liečbu CSCC, ide teda o použitie off-label a teda 5-FU nemá ani špecifikované dávkovanie v tejto indikácii. 5-FU sa môže podávať intravenóznou injekciou ako bolusová dávka, inžúzia alebo kontinuálna inžúzia až po dobu niekoľkých dní. Dávka 5-fluóruracilu a rozpis liečby závisia od zvoleného liečebného režimu, indikácii, celkového zdravotného stavu a predchádzajúcej liečby pacienta. Liečebné režimy sa môžu líšiť podľa kombinácie 5-fluóruracilu s inými cytotoxickými látkami alebo dávky súbežne užíwanej kyseliny listovej. O počte liečebných cyklov má rozhodnúť ošetrujúci lekár na základe miestnych liečebných protokolov a smerníc; pričom sa má brať do úvahy úspech liečby a tolerancia u jednotlivých pacientov. DR predpokladá dávkovanie 1000 mg/ m² BSA 4x za 3 týždne [1].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

DR na základe prieskumu medzi tromi klinickými odborníkmi z onko-dermatologických a dermatovenerologických pracovísk v SR realizovanom spoločnosťou Pharm-In uvádza zastúpenie liečebných režimov pri pacientoch s pokročilým CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie (viď Tabuľka 6). CEM v režime výnimiek podľa DR nepredstavuje komparátor a nakoľko režimy paklitaxel a karboplatina + paklitaxel

mali v prieskume zastúpenie menšie ako ■ %, DR ich taktiež nepovažuje za komparátor. Pri platinových režimoch DR argumentuje predpokladom ich rovnakého terapeutického účinku a volí pre výsledné porovnanie iba režim cisplatina + 5-FU.

V zahraničných hodnoteniach NICE aj SÚKL bola ako komparátor zvolená najlepšia podporná starostlivosť (z angl. best supportive care, BSC) [5, 19]. V európskych odporúčaní predstavuje platinový režim možnú liečbu pri nemožnosti/zlyhaní anti PD-L1 imunoterapie, avšak sila dôkazu jeho superiority pred BSC je veľmi nízka.

Oslovená klinická odborníčka sa vyjadrila, že v súčasnosti sa na liečby laCSCC a mCSCC na Slovensku využíva chemoterapia na báze cisplatiny, karboplatiny a 5-FU, čo zodpovedá režimu PLAT + 5-FU.

NIHO akceptuje výsledky prieskumu a volí ako komparátor PLAT + 5-FU. Nakoľko predpokladáme podobnú účinnosť CPT a KPT (v súlade s DR), pre stanovenie účinnosti považujeme za jeden komparátor PLAT + 5-FU. Nevidíme však dôvod zvoliť z platinových režimov iba cisplatínu a nie karboplatínu (ako zvolil DR), ■ (viď Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Zastúpenie liečebných režimov u pacientov s CSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie podľa DR na základe prieskumu

2. línia liečby	Podiel pacientov	Prevážený podiel pacientov
Cisplatina + 5-FU	■	■
Karboplatina + 5-FU	■	■
Karboplatina + paklitaxel	■	■
Paklitaxel	■	■
Cemiplimab (LIBTAYO) - výnimky	■	■
Spolu	100 %	100 %

Zdroj: [1] prevzaté z [3]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory cetuximab, paklitaxel, režim KPT + paklitaxel a BSC.

Cetuximab nie je na Slovensku kategorizovaný v predmetnej indikácii a v prieskume DR nemal žiadne zastúpenie.

Paklitaxel mal v prieskume DR menšie zastúpenie ako ■ % a nie je odporúčaný v predmetnej indikácii v monoterapii v európskych ani amerických odporúčaníach.

KPT + Paklitaxel mal v prieskume DR menšie zastúpenie ako ■ %, v európskych odporúčaníach sa neuvádza a v amerických odporúčaníach je tento režim uvedený iba v kombinácii s cetuximabom, ktorý nie je na Slovensku kategorizovaný v danej indikácii.

BSC nemala v prieskume DR žiadne zastúpenie, preto ju napriek tomu, že bola zvolená ako komparátor v hodnoteniach v zahraničí, NIHO za komparátor nepovažuje. Klinická odborníčka tiež neuviedla BSC ako používaný komparátor.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Cemiplimab (CEM) preukázal prínos v nepriamom porovnaní upravenom párovaním (MAIC, z angl. matching-adjusted indirect comparison) s platínovou chemoterapiou (PLAT). Prínos je spojený s významnou neistotou, nakoľko kvalita dôkazu je výrazne nízka.

V ukazovateli OS CEM [REDACTED] štatisticky významný prínos. Pacienti užívajúci CEM z jednoramenných štúdií EMPower-CSCC-1 fázy 2 a 1423 fázy 1 dosiahli v MAIC voči pacientom užívajúcim PLAT z retrospektívnej štúdie Jarkowski 2016 (18 pacientov) v ukazovateli OS HR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED]). Pacienti v štúdií EMPower-CSCC-1 boli rozdelení do piatich skupín podľa stavu ochorenia (mCSCC a laCSCC) a dávkovania, klinický prínos bol posudzovaný na základe výsledkov skupín 1, 2, 3 a 6. K termínu zberu dát finálnej analýzy v marci 2022 pre CEM medián OS pre skupiny 1 a 3 štúdie EMPower-CSCC-1 dosiahol 57,7 a 48,4 mesiaca, pre skupinu 2 štúdie nebol medián OS dosiahnutý. Celková pravdepodobnosť prežitia pre skupiny 1 až 3 po 48 mesiacoch dosiahla 61,8 % (95 % CI; 54,0 - 68,7).

Pacienti užívajúci CEM dosiahli v MAIC voči pacientom užívajúcim PLAT v ukazovateli PFS HR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED]). Prínos v ukazovateli PFS teda [REDACTED]. K DCO finálnej analýzy v marci 2022 pre CEM dosiahol medián PFS v skupine 1 štúdie EMPower-CSCC u pacientov s mCSCC 18,4 mesiaca (95 % CI: 7,3 až 53,2), v skupine 2 u pacientov s laCSCC 18,5 mesiaca (95 % CI: 11,1 až 43,8) a v skupine 3 u pacientov s mCSCC 21,7 mesiaca (95 % CI: 3,8 až 43,3) [34]. Medián PFS pre skupiny 1 až 3 dosiahol 22,1 mesiaca (95 % CI: 10,4 až 32,3).

Výsledky kvality života sú dostupné iba pre CEM, komparatívna kvalita života sa nehodnotila. Štatisticky signifikantné zlepšenie v celkovej kvalite života bolo v skupinách 1 – 3 štúdie EMPower-CSCC-1 dosiahnuté už v 3. liečebnom cykle (8-týždňový cyklus pre skupiny 1 a 2 a 9-týždňový pre skupinu 3) a klinicky signifikantné zlepšenie v 12. liečebnom cykle. Klinicky signifikantné zlepšenie v cykle 12 bolo dosiahnuté v oblasti bolesti, insomnie, straty chuti do jedla a zápchy. Celkovo 91 % respondentov dosiahlo klinicky významné zlepšenie alebo stabilitu v cykle 12.

Výsledky bezpečnosti sú dostupné iba pre CEM, komparatívna bezpečnosť sa nehodnotila. Pri finálnej analýze k marcu 2022 pre skupiny 1-3 štúdie EMPower-CSCC-1 malo 99,50 % pacientov aspoň 1 nežiaducu udalosť vyskytujúcu sa počas liečby (TEAE, z angl. treatment emergent adverse Event). Celkovo 49,2 % pacientov zaznamenalo aspoň 1 TEAE $\geq$ 3. stupňa. TEAE viedli k smrti u dvoch pacientov. 148 pacientov (76,7 %) malo aspoň 1 nežiaducu udalosť súvisiacu s liečbou (TRTEAE, z angl. treatment related treatment emergent adverse event).

Celkovo sa u 17,6 % pacientov vyskytla TRTEAE ≥ 3 . stupňa, 11,4 % pacientov malo aspoň 1 závažnú TRTEAE a 8,3 % pacientov prerušilo liečbu kvôli aspoň 1 TRTEAE. U jedného pacienta bola zaznamenaná TRTEAE vedúca k úmrtiu. Imunitne podmienené nežiaduce udalosti (irAE, z angl. immune-related adverse event) identifikované skúšajúcim sa vyskytli u 68,9 % pacientov, z ktorých 7,8 % prerušilo skúšanú liečbu kvôli týmto irAE. Devätnásť pacientov (9,8 %) malo závažné irAE. Väčšina irAE bola 1. alebo 2. stupňa. U 15,0 % pacientov sa vyskytla aspoň 1 irAE stupňa ≥ 3 .

Kvalita dôkazu o prínose CEM voči PLAT je veľmi nízka a dôkaz samotný je spojený s významnou neistotou. Neistota stanoveného klinického prínosu vyplýva z problémov v internej a externej validite štúdií EMPOWER-CSCC-1 a 1423 a štúdie Jarkowski vstupujúcej do nepriameho porovnania. Interpretácia výsledkov klinickej účinnosti je problematická najmä z dôvodu nekomparatívneho dizajnu štúdií s CEM a nesúladu rôznych typov reportovaných dát. Komparatívne rameno predstavovala retrospektívna observačná štúdia s nejasným zložením platinovej chemoterapie a s malým počtom pacientov. Do štúdií s CEM boli zahrnutí iba pacienti s ECOG 0-1, čo nie je primerane adresované v návrhu indikačného obmedzenia. **NIHO teda odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s ECOG 0-1, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.**

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Podmienkou zahrnutia klinických štúdií boli kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie u dospelých pacientov s pokročilým CSCC, ktorí neboli vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívnu rádioterapiu, a u ktorých bol podávaný CEM.

Najrobustnejšou dostupnou štúdiou je štúdia EMPOWER-CSCC-1, ide však o nekomparatívnu štúdiu fázy 2 skúmajúcu klinickú účinnosť, bezpečnosť a kvalitu života, kde bol CEM podávaný podskupinám pacientov, pričom podskupiny boli definované na základe štádia ochorenia a dávkovania. DR vo farmako-ekonomickom modeli modeluje klinický prínos na základe združenej populácie štúdie EMPOWER-CSCC-1 a štúdie 1423.

Štúdia 1423 je prvou štúdiou s CEM. Ide o otvorenú štúdiu fázy 1, kde bola skúmaná predovšetkým eskalácia dávkovania, pričom niektorým podskupinám bol podávaný CEM v monoterapii. V štúdii 1423 boli zahrnutí okrem iných aj pacienti s pokročilým CSCC nevhodní na chirurgický zákrok alebo rádioterapiu. Prehľad štúdií uvádza Tabuľka 7 [25, 26, 27].

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov*	Stav
NCT02760498	EMPOWER-CSCC-1/1540	CEM	-	59:78:56:167 (z 432)	ukončená
NCT02383212	1423	CEM/CEM v rôznych kombináciách s inými terapiami	-	16:10 (z 398)	ukončená

*Počty pacientov v skupinách relevantných pre dané hodnotenie. V zátvorke je uvedený celkový počet pacientov v danej štúdii.

Zdroj: [26, 27]

DR v žiadosti dokazuje účinnosť CEM pomocou nepriameho porovnania (z angl. population-adjusted indirect treatment comparison, ITC) s chemoterapiou a BSC zvlášť, ktoré bolo dodané v technickom reporte z 11/22 [28].

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423

Štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423 predstavujú registračné štúdie lieku Libtayo [25].

Štúdia 1423 je otvorená multicentrická nerandomizovaná intervenčná štúdia fázy 1 stanovujúca dávku (eskalačná štúdia), bezpečnostný profil a liečebný efekt CEM v monoterapii a v kombinácii s ďalšími rôznymi terapiami.

Predstavuje prvú štúdiu s CEM s 398 pacientami. Pozostávala z 10 podskupín zameraných na eskaláciu dávky a z následných 12 expanzných podskupín po stanovení dávky. Pre predmetné hodnotenie je relevantná expanzná podskupina 7, kde bol CEM podávaný v monoterapii 16 pacientom s mCSCC, a podskupina 8, kde bol CEM podávaný v monoterapii 10 pacientom s neresekovateľným laCSCC [25, 26, 29]. Liečebným režimom v oboch študovaných expanzných podskupinách pokročilého CSCC bol CEM podávaný intravenózne (i.v.) 3 mg/kg každé 2 týždne až do 48 týždňov [30]. Jednému pacientovi v ramene s metastatickým ochorením bola podávaná dávka 1 mg/kg [29].

Štúdia EMPOWER-CSCC-1 je otvorená nerandomizovaná multicentrická intervenčná štúdia fázy 2 bez komparátora hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť CEM u pacientov s pokročilým CSCC. Pozostáva z piatich subpopulácií [25, 27]:

- Skupina 1: pacienti s mCSCC užíajúci i.v. 3mg/kg CEM každé 2 týždne (Q2W) – 59 pacientov
- Skupina 2: pacienti s neresekovateľným laCSCC užíajúci i.v. 3mg/kg CEM každé 2 týždne (Q2W) – 78 pacientov
- Skupina 3: pacienti s mCSCC užíajúci i.v. 350 mg CEM každé 3 týždne (Q3W) – 56 pacientov
- Skupina 4: pacienti s neresekovateľným laCSCC alebo mCSCC užíajúci CEM každé 4 týždne (Q4W) - počet pacientov ani dávka nie sú dohľadateľné.
- Skupina 6: pacienti s mCSCC alebo laCSCC užíajúci i.v. 350 mg CEM každé 3 týždne (Q3W), najviac však 108 týždňov. Pacienti, ktorí užívali CEM Q3W minimálne 27 týždňov bez progresie (i.v.) budú mať možnosť užívať subkutánne Q3W (prvých 12 pacientov) alebo Q6W (ďalší pacienti) - 167 pacientov, pričom 165 pacientov dostalo aspoň jednu dávku CEM a sú zaradení do analýz. Nie je pritom jasné, či sa jedná o nových pacientov, alebo ide o pacientov pochádzajúcich zo štúdie 1423, či z ramien 1-3.

O skupine 5 nie sú dohľadateľné žiadne informácie.

ITC

Nepriame porovnanie hodnotiace účinnosť bolo vykonané dvoma alternatívnymi metódami adjustácie počiatkových charakteristík populácií porovnávaných štúdií [28]:

- Simulované porovnanie založené na regresii (z angl. regression based simulated treatment comparisons, STC)
- Neukotvené nepriame priame porovnanie upravené párovaním (z angl. matching-adjusted indirect comparison, MAIC)

V predložennom ITC technickom reporte je zahrnuté aj naivné porovnanie. Reportované výsledky účinnosti CEM voči komparátoru chemoterapia (režim PLAT+5-FU) vychádzajú z nepriameho porovnania metódou MAIC.

Pre chemoterapiu je v ITC zvolená retrospektívna jednocentrická štúdia Jarkowski 2016 z USA s 25 pacientami s neresekovateľným laCSCC alebo mCSCC, z čoho 18 pacientov dostávalo bližšie nešpecifikovanú chemoterapiu na báze platiny bez bližšie špecifikovaného dávkovania [31].

V predložennom ITC s PLAT boli testované 2 modely. V základnom modeli boli ako kovariáty analyzované lokalizácia a štádium tumoru. V rozšírenom modeli boli navyše zahrnuté kovariáty predchádzajúca terapia a pohlavie.

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od začiatku liečby po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo sledované vo všetkých zahrnutých štúdiách ako preddefinovaný sekundárny ukazovateľ. ITC taktiež porovnáva výsledky OS [28].

Morbidita

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od začiatku liečby po progresiu ochorenia (rádiografickú) alebo smrť z akejkoľvek príčiny. **Progresia ochorenia (angl. progressed disease, PD)** je v štúdiách

- EMPOWER-CSCC-1 a 1423 definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch, z angl. response evaluation criteria in solid tumors). Za progresiu

ochorenia je považované zvýšenie súčtu priemerov cieľových lézií najmenej o 20 %, najmenej o 5 mm oproti najmenšej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou.

- Jarkowski 2016 v ITC je definovaná prostredníctvom rádiologických kritérií WHO (Svetovej zdravotníckej organizácie, z angl. World health organization). Za progresiu ochorenia je považované zvýšenie priemerov cieľových lézií o 25 % alebo vznik novej lézie [32].

PFS bolo sledované vo všetkých zahrnutých štúdiách ako preddefinovaný sekundárny ukazovateľ. ITC taktiež porovnáva výsledky PFS [28].

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

Kvalita života bola sledovaná prostredníctvom dotazníka EORTC QLQ-C30 v štúdií EMPOWER-CSCC-1. V štúdií 1423 sa kvalita života nesledovala. ITC neporovnávala výsledky kvality života.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdií s CEM boli zaradení pacienti od veku 18 rokov s aspoň jednou merateľnou léziou s pokročilým CSCC s ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1 s kontraindikáciou na chirurgickú alebo rádiologickú liečbu [26, 27].

Do štúdií neboli zaradení pacienti s autoimunitnými ochoreniami, ktoré vyžadovali imunosupresívnu liečbu v posledných piatich rokoch, pacienti s predchádzajúcou liečbou anti PD-1 a neliečenými mozgovými metastázami [26, 27].

Do ITC boli zahrnuté štúdie, ktorých aspoň subpopulácia bola zodpovedajúca inklúznym a exklúznym kritériám štúdií s CEM popísaných vyššie, pričom neboli zaradení pacienti, ktorí podstúpili chirurgickú liečbu [28].

Opis populácie zo štúdií

V poolovanej populácii pacientov zo štúdií s CEM bol medián veku 74 rokov a 80,8 % bolo mužov. 57,3 % pacientov malo ECOG 1 a ostatní mali ECOG 0. Približne 60 % populácie malo mCSCC. Najviac zastúpené boli lézie na hlave a krku – 68 % pacientov. Okolo 20 % pacientov dostávalo predchádzajúcu systémovú terapiu a okolo 60 % pacientov dostávalo predchádzajúcu rádioterapiu [28].

V štúdií Jarkowski 2016, z ktorej podskupina bola zahrnutá ako komparátor do ITC, bol medián veku 66 rokov a 72 % bolo mužov. Údaje o ECOG nie sú v tejto štúdií k dispozícii. Pacientov s mCSCC bolo 28 %. Lézie na hlave a krku malo len 44 % pacientov. Údaje o predchádzajúcej terapii nie sú explicitné, predchádzajúcu terapiu dostávalo maximálne 32 % pacientov [28, 31].

4.2.4 Čas analýzy dát

Pre účely analýz predložených v žiadosti v predmetnom hodnotení sa pracuje s údajmi poolovaných populácií zo štúdií:

- 1423: n=26; data cut-off (DCO) apríl 2019, medián sledovania 13,31 mesiaca [rozsah 1,1 – 21,0]
- EMPOWER-CSCC-1: n=360;
 - skupiny 1 - 3 s konečnými analýzami s DCO v marci 2022, medián dĺžky sledovania 15,7 mesiaca [rozsah 0,6 – 43,6]
 - skupina 6 s primárnou analýzou s DCO v októbri 2021, mediánom sledovania 8,71 mesiaca [rozsah 0,0 – 19,5]).

Použité dáta v predkladanej analýze sú podľa DR najaktuálnejšími údajmi z dostupných DCO, ktorými držiteľ disponuje [29]. Dáta z rovnakými DCO sú použité aj v ITC [28].

Reportovaný medián sledovania pre skupinu 1 - 3 štúdie EMPOWER-CSCC-1, ktorý bol potvrdený v komunikácii s DR, však nekorešponduje s údajmi v KM dátach (Obrázok 1) [1] a ani s údajmi uvedenými v charakteristike štúdie v ITC [28]. V údajoch reportovaných DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) je horná hranica rozsahu sledovania 43,6 mesiacov pre skupiny 1 – 3, avšak v technickom reporte ITC sa uvádzajú horné hranice ■ mesiaca pre skupinu 1, ■ mesiaca pre skupinu 2 a ■ mesiaca pre skupinu 3. Podľa KM dát OS (Obrázok 1) došlo k poslednej udalosti v týchto troch skupinách okolo 58. mesiaca. Report ITC uvádza pre skupinu 6 medián sledovania ■ mesiaca, čo rovnako nekorešponduje s údajmi reportovanými DR.

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

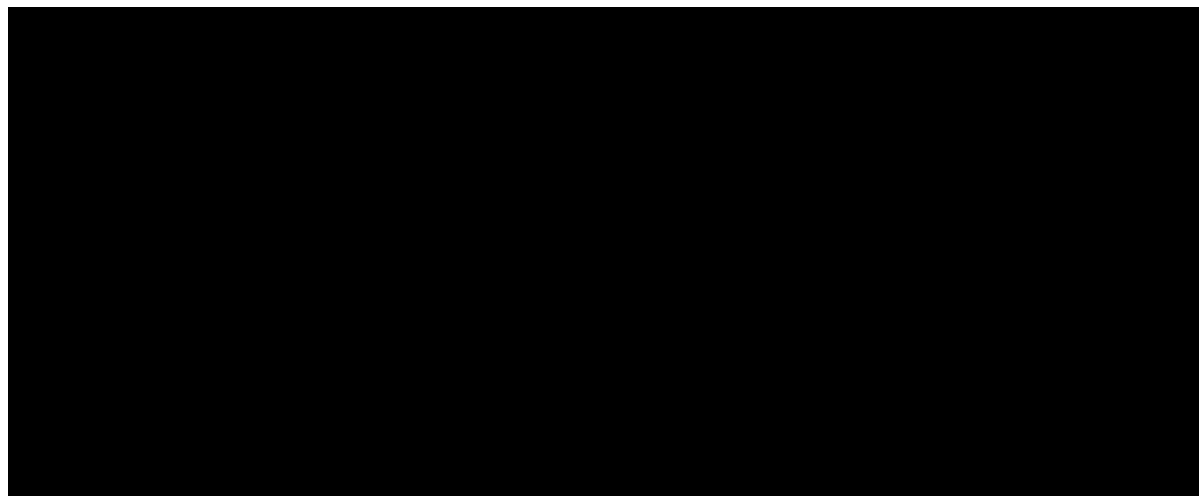
Celkové prežívanie (OS)

Ďalej uvádzame výsledky pre jednotlivé subpopulácie tvoriace poolovanú populáciu využitú pre účely analýz predložených v žiadosti v predmetnom hodnotení.

- Štúdia 1423: výsledky pre OS nemá NIHO k dispozícii.
- Skupiny 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1: K DCO finálnej analýzy v marci 2022 medián OS pre skupiny 1 a 3 dosiahol 57,7 a 48,4 mesiaca, pre skupinu 2 nebol dosiahnutý [33]. U pacientov v skupine 1 pravdepodobnosť prežitia po 48 mesiacoch dosiahla 57,1 % (95 % CI: 43,0 až 68,9), u pacientov v skupine 2 dosiahla 73,5 % (95 % CI: 60,6 až 82,8) a u pacientov v skupine 3 dosiahla 52,3 % (95 % CI: 37,9-64,9). Celková pravdepodobnosť prežitia pre skupiny 1 až 3 po 48 mesiacoch dosiahla 61,8 % (95 % CI: 54,0 - 68,7) [1]. Kaplan-Meierove dáta (KM dáta) pre OS pre skupiny 1 - 3 uvádza Obrázok 1 a zosumarizované výsledky dĺžky sledovania, OS pre skupiny 1 - 3 uvádza Tabuľka 8.
- Skupina 6 štúdie EMPOWER-CSCC-1: K DCO priebežnej analýzy údajov v októbri 2021 v skupine 6 medián OS nebol dosiahnutý. Pravdepodobnosť prežívania od začiatku štúdie do 12 mesiacov u pacientov v skupine 6, ktorí dostali aspoň 1 dávku CEM, dosiahla 76,4 % (95 % CI: 68,5 až 82,6) [1].

V ITC s PLAT bol na základe Akaikeho informačného kritéria (AIC) ako vhodnejší vybraný základný model, avšak oba modely poskytujú pre OS konzistentné výsledky. OS dosahuje pre MAIC hodnotu pomeru rizík (z angl. hazard ratio, HR) ■ (95 % CI ■) [28]. KM dáta pre OS z ITC uvádza Obrázok 2. Výsledky ITC pre všetky zahrnuté metódy pre OS aj PFS uvádza Obrázok 3.

Obrázok 1: KM krivky OS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 stanovené nezávislým centrálnym hodnotením pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3



Zdroj: [34]

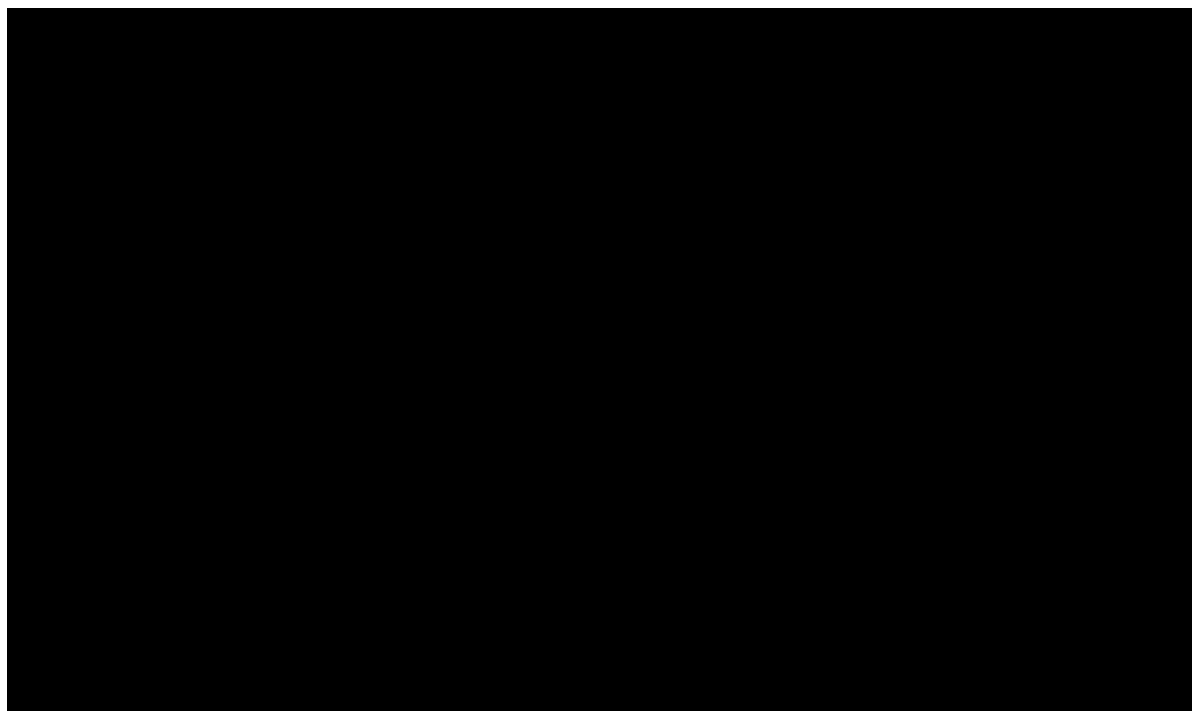
Tabuľka 8: Výsledky OS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3

	Skupina 1 mCSCC 3mg/kg Q2W	Skupina 2 laCSCC 3mg/kg Q2W	Skupina 3 mCSCC 350 mg Q3W	Spolu
Počet pacientov	59	78	56	193
Medián sledovania (rozsah) [mesiace]	18,5 (1,1 – 41,0)	15,5 (0,8 – 43,2)	15,5 (0,8 – 43,2)	15,7 (0,6 – 43,4)
Medián OS (95 % CI) [mesiace]	57,7 (29,3 – NE)	NR (58,3 – NE)	48,4 (29,5 – NE)	NR (56,0 – NE)

NE – nestanovený (z angl. not evaluable); NR – nedosiahnutý (z angl. not reached)

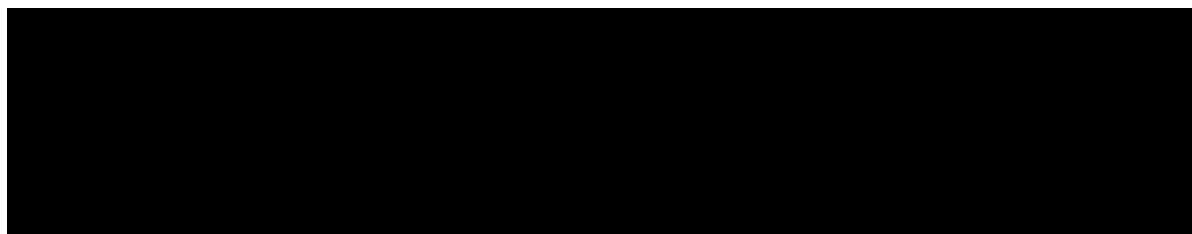
Zdroj: [33]

Obrázok 2: Porovnanie KM kriviek pre OS – PLAT, pozorovaný CEM poolovaný zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423, predikovaný CEM podľa STC, predikovaný CEM podľa MAIC



Zdroj: [28]

Obrázok 3: Forest plot HR OS a PFS CEM vs platinová chemoterapia z ITC pri použití poolovaných dát zo štúdií EMPOWER-CSCC-1 a 1423



Zdroj: [28]

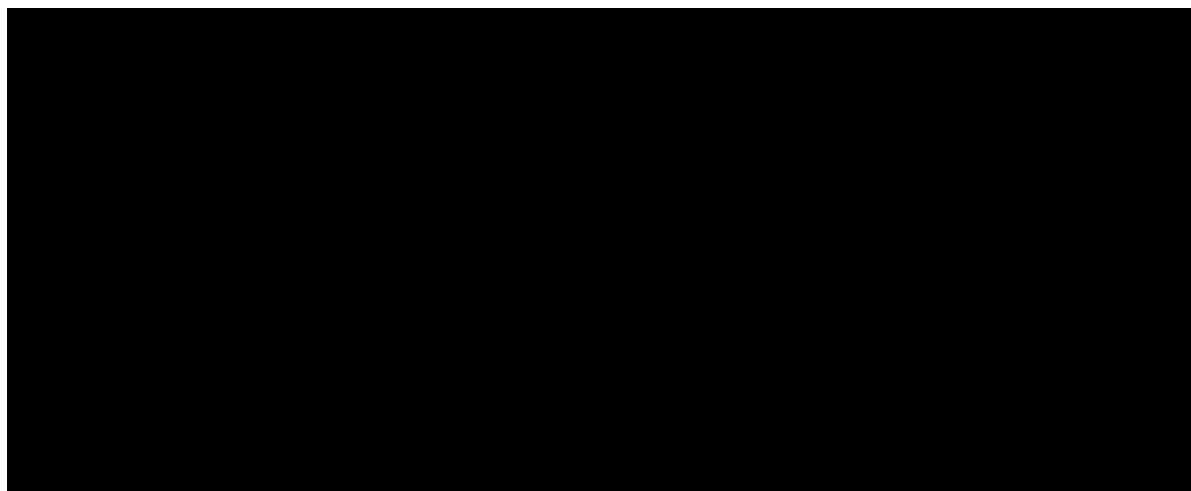
4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS)

- Štúdia 1423: výsledky pre PFS nemá NIHO k dispozícii.
- Skupiny 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1: K DCO finálnej analýzy v marci 2022 dosiahol medián PFS v skupine 1 u pacientov s mCSCC 18,4 mesiaca (95 % CI: 7,3 až 53,2), v skupine 2 u pacientov s laCSCC 18,5 mesiaca (95 % CI: 11,1 až 43,8) a v skupine 3 u pacientov s mCSCC 21,7 mesiaca (95 % CI: 3,8 až 43,3) [34]. Medián PFS pre skupiny 1 až 3 dosiahol 22,1 mesiaca (95 % CI: 10,4 až 32,3) [1]. KM dáta pre PFS pre skupiny 1-3 uvádza Obrázok 4 a zosumarizované výsledky dĺžky sledovania, OS a PFS pre skupiny 1-3 uvádza Tabuľka 9.
- Skupina 6 štúdie EMPOWER-CSCC-1: K DCO v októbri 2021 dosiahol medián PFS stanovený nezávislým centrálnym posúdením (z angl. independent central review, ICR) 14,7 mesiaca pre pacientov v skupine 6, ktorí dostali aspoň jednu dávku lieku CEM [1].

V ITC s PLAT bol na základe AIC ako vhodnejší vybraný základný model, avšak oba modely poskytujú pre PFS konzistentné výsledky. PFS dosahuje pre MAIC hodnotu HR [redacted] (95 % CI [redacted]) [28]. KM dáta pre PFS z ITC uvádza Obrázok 5. Výsledky ITC pre všetky zahrnuté metódy PFS uvádza Obrázok 5.

Obrázok 4: KM krivky PFS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 stanovené nezávislým centrálnym hodnotením pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3



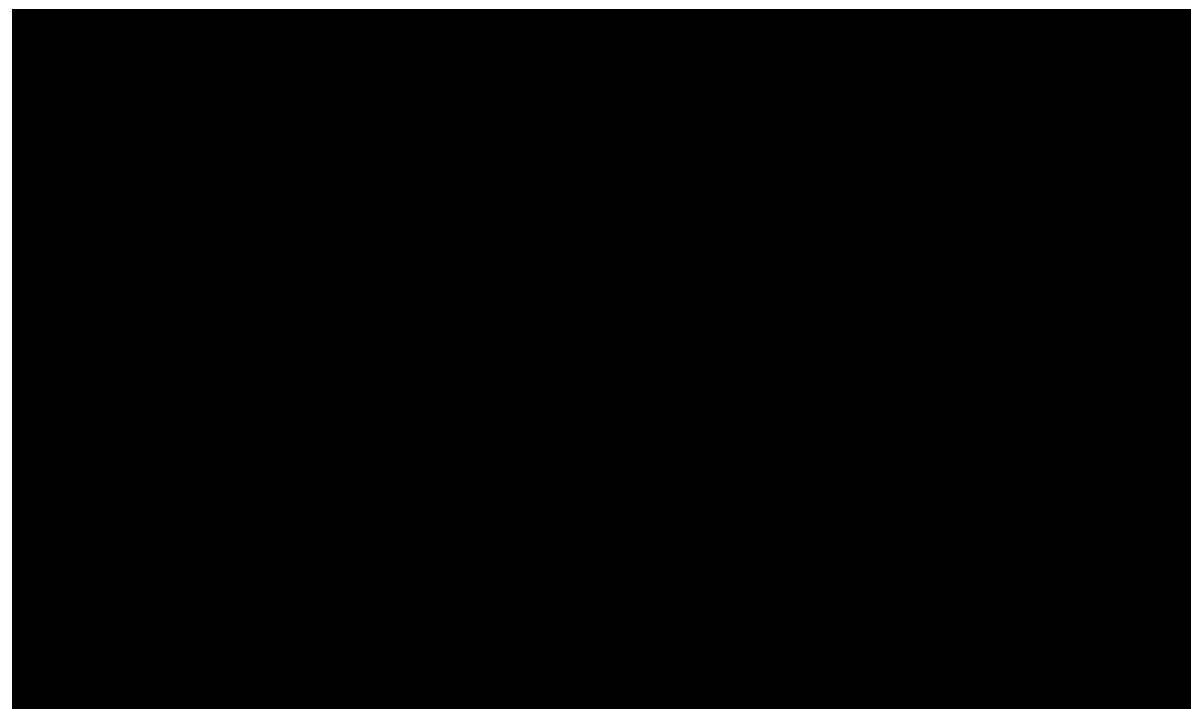
Zdroj: [34]

Tabuľka 9: Výsledky PFS zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 pre najnovší DCO 03/22 pre ramená 1-3

	Skupina 1 mCSCC 3mg/kg Q2W	Skupina 2 laCSCC 3mg/kg Q2W	Skupina 3 mCSCC 350 mg Q3W	Spolu
Počet pacientov	59	78	56	193
Medián sledovania (rozsah) [mesiace]	18,5 (1,1 – 41,0)	15,5 (0,8 – 43,2)	15,5 (0,8 – 43,2)	15,7 (0,6 – 43,4)
Medián PFS (95 % CI) [mesiace]	18,4 (7,3 – 53,2)	18,5 (11,1 – 43,8)	21,7 (3,8 – 43,3)	22,1 (10,4 – 32,3)

Zdroj: [33]

Obrázok 5: Porovnanie KM kriviek pre PFS – PLAT, pozorovaný CEM poolovaný zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423, predikovaný CEM podľa STC, predikovaný CEM podľa MAIC



Zdroj: [28]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

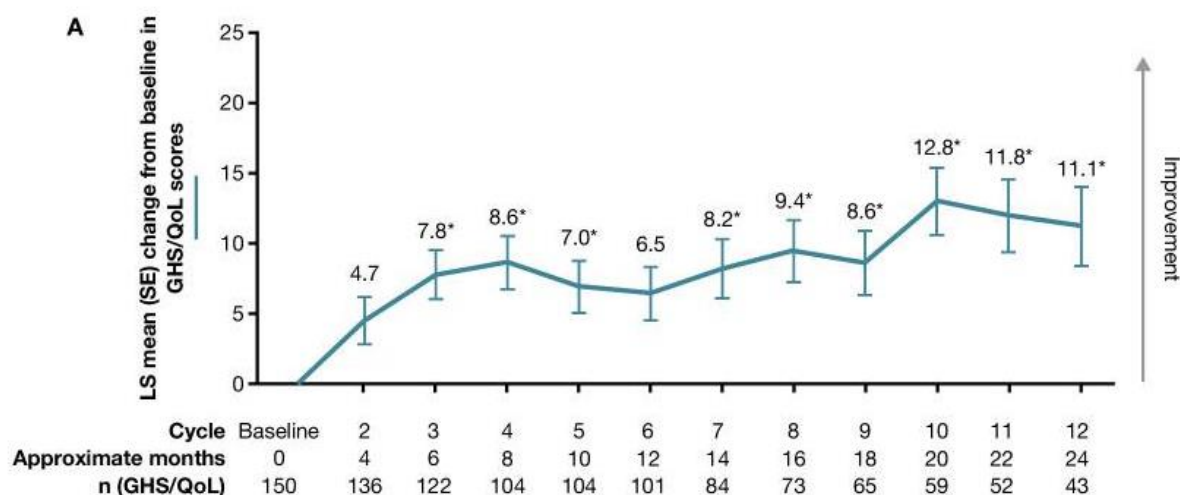
Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 [1]

Kvalita života nebola hodnotená v štúdiu 1423 ani v skupine 6 štúdie EMPOWER-CSCC-1. V skupinách 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1 bola kvalita života hodnotená prostredníctvom dotazníka EORTC QLQ-C30. Najnovšie dostupné výsledky pochádzajú z DCO k októbru 2019, kde sú čiastočné sumárne výsledky publikované k cyklu 3, 6 a 12.

Dotazník bol vyplňaný pacientami v 1. deň každého liečebného cyklu (cyklus bol definovaný ako 8 týždňov pre skupiny 1 a 2; 9 týždňov pre skupinu 3). Ako klinicky významný rozdiel je definovaná zmena aspoň o 10 bodov. Štatisticky významné zlepšenie v celkovej kvalite života bolo dosiahnuté už v cykle 3 a klinicky významné zlepšenie v cykle 12. Klinicky významné zlepšenie v cykle 12 bolo dosiahnuté v oblasti bolesti, insomnie, straty chuti do jedla a zápchy. Celkovo 91 % respondentov dosiahlo klinicky významné zlepšenie alebo stabilitu v cykle 12. Väčšina pacientov (77 % - 86 %) vykazovala pretrvávajúce zlepšenie a stabilizáciu naprieč všetkými funkčnými škálami a (74 % - 95 %) naprieč symptómami po cyklus 12 [35]. Priebeh celkového skóre naprieč cyklami uvádza Obrázok 6. Celkové výsledky, ako aj výsledky pre jednotlivé domény, symptómy a počet pacientov, ktorí vyplnili dotazník uvádza Obrázok 7.

Predložené ITC neobsahovalo porovnanie výsledkov kvality života voči komparátorom [28].

Obrázok 6: Priebeh výsledkov kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 zo skupín 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1 v jednotlivých cykloch



* p < 0,0001

Zdroj: [35]

Obrázok 7: Výsledky kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30 zo skupín 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1

QLQ-C30 scale/item	Baseline, mean ± SD (n)	LS mean change ± SE (n)	
		Cycle 3	Cycle 12
Global Health Status/HRQoL	65.1 ± 22.9 (150)	7.8 ± 1.6 (122)**	11.1 ± 2.6 (43)**
Functioning scales [†]			
Physical function	80.1 ± 22.8 (151)	1.1 ± 1.3 (124)	4.0 ± 2.1 (43)
Role function	75.8 ± 30.0 (151)	0.4 ± 2.1 (123)	5.6 ± 3.4 (43)
Emotional function	80.2 ± 21.2 (151)	4.2 ± 1.3 (123)*	5.3 ± 2.2 (43)*
Cognitive function	83.4 ± 22.2 (151)	1.7 ± 1.4 (123)	2.5 ± 2.3 (43)
Social function	74.4 ± 31.8 (150)	5.3 ± 1.8 (122)*	8.6 ± 3.0 (43)*
Symptoms [‡]			
Fatigue	30.2 ± 24.6 (152)	-2.8 ± 1.7 (125)	-4.8 ± 2.8 (43)
Nausea/vomiting	4.6 ± 12.2 (152)	-1.6 ± 0.8 (125)*	-2.9 ± 1.3 (43)*
Pain	29.8 ± 30.4 (152)	-11.5 ± 1.9 (125)**	-14.3 ± 3.1 (43)**
Dyspnea	12.9 ± 23.4 (152)	0.7 ± 1.7 (125)	1.5 ± 2.9 (43)
Insomnia	27.4 ± 28.0 (151)	-9.1 ± 2.0 (123)**	-17.4 ± 3.3 (43)**
Appetite loss	19.5 ± 29.3 (152)	-8.4 ± 1.6 (124)**	-13.7 ± 2.7 (43)**
Constipation	13.6 ± 24.1 (152)	-4.5 ± 1.5 (125)*	-11.2 ± 2.5 (43)**
Diarrhea	4.9 ± 13.6 (150)	3.6 ± 1.4 (121)*	0.6 ± 2.3 (43)
Financial difficulty	19.1 ± 30.7 (150)	0.5 ± 2.0 (122)	-3.4 ± 3.3 (43)

*p<0.05 and **p<0.001 versus baseline. [†]Higher scores reflect better outcomes. [‡]Lower scores reflect better

Zdroj: [35]

4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť CEM bola hodnotená na základe klinickej štúdie EMPOWER-CSCC-1, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Údaje o bezpečnosti boli analyzované:

- Skupina 1-3: Analýza bezpečnosti zahŕňala všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku lieku CEM zaradených k marcu 2022.
- Skupina 6: 165 pacientov zo skupiny, ktorí dostali aspoň jednu dávku CEM.

Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (z angl. treatment emergent adverse event, TEAE):

- TEAE stupňa 5
- TEAE stupňa 3 a 4
- TEAE stupňa 1 a 2

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (z angl. treatment related treatment emergent adverse event, TRTEAE):

- Závažné TRTEAE
- TRTEAE stupňa 5
- TRTEAE stupňa 3 a 4
- TRTEAE stupňa 1 a 2
- TRTEAE vedúce k prerušeniu liečby

Frekvencia výskytu imunitne podmienených nežiaducich udalostí (z angl. immune-related adverse event, irAEs)

- Závažné irAEs
- irAEs stupňa 3, 4, 5
- irAEs stupňa 1 a 2
- irAEs vedúce k prerušeniu liečby

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [1]

Skupiny 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1:

Pri finálnej analýze k marcu 2022 malo 99,50 % pacientov aspoň 1 TEAE. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň 1 TEAE, bol podobný medzi všetkými tromi skupinami: 100 % v skupine 1 a 2 a 98,2 % v skupine 3. Väčšina AE bola miernej až strednej závažnosti a bola úspešne zvládnutá prerušením liečby a/alebo použitím podpornej terapie. Najčastejšie TEAEs akéhokoľvek stupňa (vyskytujúce sa u ≥ 15 % pacientov) boli únava, hnačka, nauzea, pruritus, vyrážka a kašeľ. Celkovo 49,2 % pacientov zaznamenalo aspoň 1 TEAE ≥ 3 . stupňa. Najčastejšie sa jednalo o hypertenziu (4,7 %), anémiu, celulitídu (infekcia kože) a pneumóniu (všetky po 4,1 %). Neboli hlásené žiadne nové TEAEs vedúce k smrti (stupňa 5) v porovnaní s predchádzajúcimi analýzami. Pri predchádzajúcich publikovaných výsledkoch boli u 1 % pacientov boli hlásené TEAE vedúce k smrti – stupňa 5 [35].

Pri finálnej analýze k marcu 2022 malo 148 pacientov (76,7 %) aspoň 1 TRTEAE vrátane 46 pacientov (78,0 %) v skupine 1, 64 pacientov (82,1 %) v skupine 2 a 38 pacientov (67,9 %) v skupine 3. Najčastejšie TRTEAE (vyskytujúce sa u ≥ 10 % pacientov z celkového počtu pacientov) boli únava (20,7 %), pruritus (15,0 %), hnačka (12,4 %), vyrážka (11,9 %) a hypotyreóza a makulopapulárna vyrážka (po 10,9 %). Celkovo sa u 17,6 % pacientov vyskytla TRTEAE stupňa 3/4/5, 11,4 % pacientov malo aspoň 1 závažnú TRTEAE a 8,3 % pacientov prerušilo liečbu kvôli aspoň 1 TRTEAE. U jedného pacienta bola zaznamenaná TRTEAE vedúca k úmrtiu.

Pri finálnej analýze údajov k marcu 2022 sa irAEs identifikované skúšajúcim vyskytli u 68,9 % pacientov, z ktorých 7,8 % prerušilo skúšanú liečbu kvôli týmto irAE. Devätnásť pacientov (9,8 %) malo závažné irAE. Väčšina irAE bola 1. alebo 2. stupňa. U 15,0 % pacientov sa vyskytla aspoň 1 irAE stupňa ≥ 3 , pričom najčastejšou bola pneumonitída (3,1 %) a hnačka (1,0 %). Podiel pacientov s akýmkoľvek stupňom irAE bol medzi skupinami podobný: 67,8 % v skupine 1, 74,4 % v skupine 2 a 62,5 % v skupine 3. Rovnako aj podiel pacientov s irAE stupňa ≥ 3 bol podobný v skupine 1, 2 a 3: 13,6 % vs. 19,2 % vs. 10,7 %, v uvedenom poradí. Najčastejšími irAEs akéhokoľvek stupňa hlásenými u ≥ 5 % pacientov boli únava, pruritus, vyrážka, hnačka, makulopapulárna vyrážka, hypotyreóza, zápal pľúc, nauzea a artralgia.

Skupina 6 štúdie EMPOWER-CSCC-1:

K dátumu priebežnej analýzy v októbri 2021 malo 98,8 % pacientov aspoň 1 TEAE. Najčastejšími TEAEs akéhokoľvek stupňa (vyskytujúcimi sa u ≥ 15 % pacientov) boli únava (26,1 %), pruritus (21,2 %), hnačka (21,2 %) a nauzea (17,0 %). Celkovo u 45,5 % pacientov sa vyskytla aspoň 1 TEAE ≥ 3 . stupňa. Najčastejšími boli pneumónia a hypertenzia (obe po 3,6 %), celkové zhoršenie fyzického zdravia (3,0 %) a anémia (2,4 %). Uvedené výsledky sú v súlade s najbežnejšími TEAEs akéhokoľvek stupňa a stupňa ≥ 3 vyskytujúcimi sa v skupinách 1 až 3.

K dátumu priebežnej analýzy v októbri 2021 malo 62,4 % pacientov v skupine 6 aspoň 1 irAE. Liečba bola prerušená u 7,3 % pacientov, ktorí mali irAE. Podobne ako v skupinách 1 až 3 bola väčšina irAE 1. alebo 2. stupňa. Celkovo u 9,7 % pacientov sa vyskytla aspoň 1 irAE stupňa ≥ 3 . Najčastejšie irAE akéhokoľvek stupňa hlásené pre ≥ 5 % pacientov boli pruritus, hnačka, únava, makulopapulárna vyrážka a artralgia. Uvedené výsledky sú v súlade s irAE v skupinách 1 až 3.

Bezpečnostný profil CEM u pacientov v skupine 6 s pokročilým CSCC je podľa DR v súlade so stanoveným bezpečnostným profilom lieku LIBTAYO v CSCC v skupinách 1 až 3, BCC a NSCLC a bezpečnostných profilov ostatných monoklonálnych protilátok anti-PD-1 / PD-L1.

Komparatívna bezpečnosť nebola v predloženom ITC hodnotená [28].

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

V prípade CEM boli pozorované závažné a smrteľné imunitne podmienené nežiaduce reakcie. Tieto imunitne podmienené reakcie môžu zahŕňať akýkoľvek orgánový systém. Imunitne podmienené reakcie sa môžu prejaviť kedykoľvek počas liečby CEM, avšak aj po vysadení CEM. Pacientov je treba sledovať na prejavy a príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií, ktoré sa v prípade výskytu majú liečiť úpravou liečby CEM, hormonálnou substitučnou liečbou (ak je to klinicky indikované) a kortikosteroidmi. V závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie CEM prerušiť alebo ukončiť [12].

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423

Klinické štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423 poskytujú nízku kvalitu dôkazu účinku CEM z dôvodu nerandomizovaného nezaslepeného jednoramenného dizajnu, kde chýba komparátor. Neistotu prináša aj nesúlad DR deklarovaných mediánov sledovania s KM dátami a reportom ITC predloženým DR. Deklarovaný medián sledovania 15,7 mesiaca pre skupiny 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1 tvorí menej ako štvrtinu maximálneho sledovania, čo by malo znamenať pomerne veľký počet cenzorovaných pacientov v prvých mesiacoch liečby. Z KM dát je zrejmé, že medián sledovania musel byť dlhší, ako je deklarovaný. PFS a OS ďalej predstavujú iba sekundárne ukazovatele štúdie. Výsledky pacientami reportovaného ukazovateľa (z angl. patient reported outcomes, PRO) kvality života predstavovali ad-hoc analýzu a boli reportované iba po 12 cykloch liečby, napriek neskorším DCO s dlhším sledovaním.

ITC

V ITC sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné štúdie. Neidentifikovali sme indície, ktoré by nasvedčovali selektívne reportovanie ich výsledkov. Zahrnutá je aj metóda porovnania MAIC, ktorá predstavuje metódu používanú v prípade nedostupnosti priamych porovnaní alebo sieťových analýz (z angl. network meta analysis, NMA). Podľa NICE DSU (z angl. decision support unit, jednotka na podporu rozhodovania) sa použitie neukotvených metód ITC ako je MAIC alebo STC môže zväžiť len v prípade, že nie je k dispozícii spojená sieť randomizovaných dôkazov alebo ak ide o jednoramenné štúdie [36 s. 61]. Z tohto hľadiska je využitie tejto metódy ITC v tomto prípade validné. Napriek tomu predstavuje neukotvené MAIC nízku úroveň klinického dôkazu, keďže je založené na silných a do veľkej miery nesplniteľných predpokladoch, pričom nesplnenie týchto predpokladov vedie k skresleniu výsledkov neznámeho rozsahu.

Nízku validitu výsledku porovnania prináša skutočnosť slabého klinického dôkazu pre komparátor – platinovú chemoterapiu v štúdiu Jarkowski. Ide o retrospektívnu observačnú štúdiu, kde bola platinová chemoterapia podávaná malému množstvu pacientov (26), pričom daná populácia vykazuje mierne odlišnosti od populácie štúdií EMPOWER-CSCC-1 a 1423. Nakoľko však boli porovnávané populácie nezanedbateľne rozdielne, došlo k signifikantnému zníženiu množstva porovnávaných pacientov zo štúdií s CEM (z 386 na 169) a zároveň boli použité aj extrémne váhy (väčšie ako 10), ktoré neboli vždy dobre distribuované. Pri výsledných KM dátach pre PFS je zároveň porušený predpoklad proporcionality rizík pri PFS [28]. Podľa NICE ERG (z angl. evidence review group, pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov) z dôvodu nízkej validity štúdie Jarkowski nepriame porovnanie metódou MAIC ani STC neprináša výhody oproti naivnému porovnaniu [37, s. 378].

Progresia bola v porovnávaných štúdiách definovaná na základe odlišných kritérií. Taktiež nebola porovnávaná bezpečnosť a kvalita života, ktoré nie sú pre štúdiu Jarkowski dostupné.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti je klinická interpretácia dosiahnutých výsledkov problematická.

Externá validita

Prínos voči komparátoru PLAT + 5-Flurouracil nebol preukazovaný, čo prináša neistotu prenositeľnosti prínosu voči monoterapii PLAT.

Štúdie EMPOWER-CSCC-1 a 1423

V klinických štúdiách boli zaradení len pacienti s ECOG 0-1, čo nie je primerane adresované v návrhu indikačného obmedzenia. Neistotu prináša aj rôzne dávkovanie pri pacientoch zahrnutých do modelovania klinickej účinnosti, pričom menšia časť pacientov dostávala dávkovanie CEM, aké požaduje DR.

ITC

MAIC analýza vyvažuje pacientov zo štúdie Jarkowski na populáciu pacientov zo štúdií s CEM. Avšak štúdia Jarkowski nemá dostupné niektoré charakteristiky pacientov a zároveň bolo pre niektoré charakteristiky nutné použiť pomerne vysoké váhy. Nie je jasné, aké bolo presné zloženie chemoterapie na báze platiny, či zodpovedalo PLAT + 5-FU, ako je komparátor v tomto hodnotení. Minimálne časť pacientov mala iba monoterapiu platinovým derivátom. Vzhľadom na uvedené skutočnosti je klinická interpretácia dosiahnutých výsledkov porovnania problematická.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

CEM preukázal prínos v nepriamom porovnaní s monoterapiou PLAT.

Pacienti užívajúci CEM dosiahli v MAIC voči pacientom užívajúcim PLAT v ukazovateli OS HR [redacted] (95 % CI [redacted]). K DCO finálnej analýzy v marci 2022 pre CEM medián OS pre skupiny 1 a 3 dosiahol 57,7 a 48,4 mesiaca, pre skupinu 2 nebol dosiahnutý [38]. U pacientov v skupine 1 pravdepodobnosť prežitia po 48 mesiacoch dosiahla 57,1 % (95 % CI: 43,0 až 68,9), u pacientov v skupine 2 dosiahla 73,5 % (95 % CI: 60,6 až 82,8) a u pacientov v skupine 3 dosiahla 52,3 % (95 % CI: 37,9 až 64,9). Celková pravdepodobnosť prežitia pre skupiny 1 až 3 po 48 mesiacoch dosiahla 61,8 % (95 % CI: 54,0 až 68,7).

Pacienti užívajúci CEM dosiahli v MAIC voči pacientom užívajúcim PLAT v ukazovateli PFS HR [redacted] (95 % CI [redacted]). Prínos v ukazovateli PFS [redacted]. K DCO finálnej analýzy v marci 2022 pre CEM dosiahol medián PFS v skupine 1 u pacientov s mCSCC 18,4 mesiaca (95 % CI: 7,3 až 53,2), v skupine 2 u pacientov s laCSCC 18,5 mesiaca (95 % CI: 11,1 až 43,8) a v skupine 3 u pacientov s mCSCC 21,7 mesiaca (95 % CI: 3,8 až 43,3) [34]. Medián PFS pre skupiny 1 až 3 dosiahol 22,1 mesiaca (95 % CI: 10,4 až 32,3).

Výsledky kvality života sú dostupné iba pre CEM, komparatívna kvalita života sa nehodnotila. Štatisticky významné zlepšenie v celkovej kvalite života bolo dosiahnuté už v cykle 3 a klinicky významné zlepšenie v cykle 12. Klinicky významné zlepšenie v cykle 12 bolo dosiahnuté v oblasti bolesti, insomnie, straty chuti do jedla a zápchy. Celkovo 91 % respondentov dosiahlo klinicky významné zlepšenie alebo stabilitu v cykle 12.

Výsledky bezpečnosti sú dostupné iba pre CEM, komparatívna bezpečnosť sa nehodnotila. Pri finálnej analýze k marcu 2022 pre skupiny 1-3 štúdie EMPOWER-CSCC-1 malo 99,50 % pacientov aspoň 1 TEAE. Celkovo 49,2 % pacientov zaznamenalo aspoň 1 TEAE $\geq$ 3. stupňa. TEAE viedli k smrti u dvoch pacientov. 148 pacientov (76,7 %) malo aspoň 1 TRTEAE. Celkovo sa u 17,6 % pacientov vyskytla TRTEAE $\geq$ 3. stupňa, 11,4 % pacientov malo aspoň 1 závažnú TRTEAE a 8,3 % pacientov prerušilo liečbu kvôli aspoň 1 TRTEAE. U jedného pacienta bola zaznamenaná TRTEAE vedúca k úmrtiu. irAEs identifikované skúšajúcim sa vyskytli u 68,9 % pacientov, z ktorých 7,8 % prerušilo

skúšanú liečbu kvôli týmto irAE. Devätnásť pacientov (9,8 %) malo závažné irAE. Väčšina irAE bola 1. alebo 2. stupňa. U 15,0 % pacientov sa vyskytla aspoň 1 irAE stupňa ≥ 3 .

Preukázanie prínosu CEM voči PLAT je spojené s výraznou neistotou. Neistota stanoveného klinického prínosu vyplýva z problémov v internej a externej validite štúdií EMPOWER-CSCC-1 a 1423 a štúdie Jarkowski vstupujúcej do ITC. Interpretácia výsledkov klinickej účinnosti je problematická z nasledujúcich dôvodov:

1. Nezaslepený nerandomizovaný dizajn štúdií s CEM bez komparátora.
2. Rôzne dávkovanie pri pacientoch zahrnutých do modelovania klinickej účinnosti, pričom menšia časť pacientov dostávala dávkovanie CEM, aké požaduje DR.
3. Platínový režim v komparatívnom ramene plne nezodpovedá komparátoru v tomto hodnotení, ktorým je PLAT + 5-FU.
4. Nesúlad deklarovaného mediánu sledovania a KM dát.
5. Výsledky kvality života sú reportované iba pre pacientov s CEM a najdlhšie po 12 cykloch liečby.
6. Retrospektívny observačný dizajn na malej skupine pacientov štúdie s PLAT vstupujúcej do ITC.
7. Definícia progresie porovnávanej v ITC na základe rozličných kritérií.
8. Rozdielnosť porovnávaných populácií viedla k veľkému zníženiu počtu porovnávaných pacientov a veľkým, nie dobre distribuovaným váham pri MAIC ITC.
9. Nehodnotila sa komparatívna kvalita života a bezpečnosť.
10. Do štúdií s CEM boli zahrnutí iba pacienti s ECOG 0-1, čo nie je primerane adresované v návrhu indikačného obmedzenia.

NIHO teda odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s ECOG 0-1, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Libtayo pri požadovanej výške úhrady 4 106,06 eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) dosiahol CEM ICUR voči PLAT+5-FU vo výške 45 598 €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60,6-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok CEM voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje CEM ICUR voči PLAT+5-FU vo výške 53,8-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 60,6-tisíc €/QALY. CEM dosahuje klinický prínos ■■■ QALY voči komparátoru PLAT+5-FU s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■■■■ €.

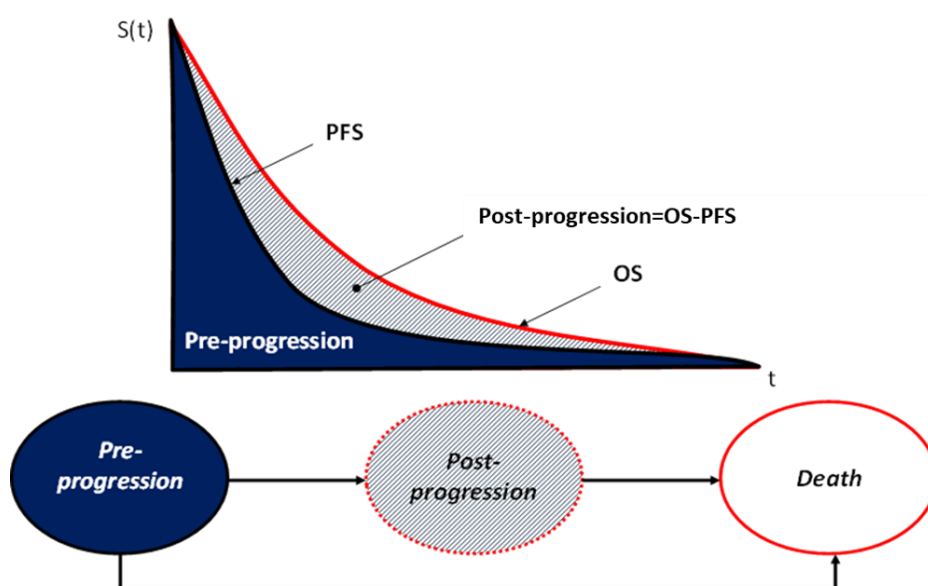
Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva z modelovania na základe výsledkov účinnosti s výrazne nízkou kvalitou klinického dôkazu a nízkou validitou, konkrétne naivného porovnania združených dát z jednoramenných štúdií fázy 1 a 2 a jednoramennej retrospektívnej observačnej štúdie s 18 pacientami. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu zľavu, ktorá zníži túto neistotu.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM) rozdeleného prežívania (PSM z angl. partition survival model). FEM rozlišuje 3 stavy: bez progresie ochorenia, po progresii ochorenia a smrť. Presuny medzi zdravotnými stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené zo štúdií EMPOWER-CSCC-1 a Jarkowski 2016. Schéma modelu je uvedená nižšie (Obrázok 8). Model obsahuje relevantný komparátor PLAT + 5-FU. Pacienti do FEM vstupujú v stave bez progresie, kde užívajú liečbu CEM alebo PLAT+5-FU. Po progresii ochorenia pacienti užívajú následnú liečbu a v tomto stave zostávajú do smrti alebo do konca projektovaného časového horizontu. Dĺžka jedného cyklu vo FEM je jeden mesiac.

Obrázok 8: Štruktúra predloženého modelu



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ FEM **akceptujeme**. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** PSM štruktúru modelu. PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach.
- **Akceptujeme** voľbu komparátora PLAT+5-FU, ktorý zodpovedá komparátoru v slovenskej klinickej praxi.
- **Akceptujeme** spôsob modelovania prechodov pacientov medzi stavmi.
- **Akceptujeme** zvolenú dĺžku modelovaného cyklu.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Údaje o pacientoch vo FEM vychádzajú z charakteristík združenej populácie pacientov zo štúdie 1423 a skupín 1 – 3 a 6 štúdie EMPOWER-CSCC-1. Priemerný vek pacientov bol 72,5 rokov, priemerná hmotnosť pacientov je 79,12 kg a priemerná BSA 1,91 m². Zastúpenie mužov bolo 80,8 %. Vo FEM bol zvolený časový horizont 30 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** nastavenie základných charakteristík pacientov vychádzajúce zo štúdií 1423 a EMPOWER-CSCC-1. V kvalitatívnom prieskume predloženom DR [3] boli charakteristiky pacientov v SR podobné údajom použitým vo FEM [1]. Údaje použité vo FEM preto považujeme za reprezentatívne pre slovenskú populáciu.
- **Akceptujeme** zvolený časový horizont, keďže pre pacientov s laCSCC a mCSCC pri použití priemernom veku (časť 5.2.2) predstavuje celoživotný časový horizont. V súlade s Metodickou príručkou ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku (ďalej len Metodická príručka) [39] by sme preferovali časový horizont, na konci ktorého má žijúci pacient 100 rokov. Nastavenie však akceptujeme, lebo skrátenie časového horizontu na 27,5 rokov by malo zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Akceptujeme** použitú diskontáciu vo výške 5 %, ktorá je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti vstupujúce do FEM pochádzajú zo združených finálnych výsledkov štúdie 1423 a skupín 1, 2, 3 a 6 štúdie EMPOWER-CSCC-1 pre CEM a zo štúdie Jarkowski 2016 pre PLAT+5-FU. Do FEM vstupujú KM dáta o účinnosti

liečob z najnovšieho DCO v ukazovateľoch OS a PFS (Obrázok 2 a Obrázok 5). Prínos CEM oproti PLAT+5-FU DR odvodzuje na základe naivného porovnania, nie na základe metód ITC (MAIC, STC).

Ako údaje o bezpečnosti do FEM vstupujú údaje o nežiaducich udalostiach (AE, z angl. adverse events) pri liečbe CEM pochádzajúce zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 pre skupiny 1 – 3 a 6. Údaje o AE pre liečbu v ramene komparátora sú prebraté z publikácie Vermorken et al. 2013 [40]. Tieto údaje pochádzajú z randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdie fázy 3 SPECTER, v ktorej bol chemoterapeutický režim cisplatina+5-FU podávaný pacientom s rekurentným alebo metastatickým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku. Pre obe ramená FEM boli do úvahy brané len AE najmenej 3. stupňa.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s významnou neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s významnou neistotou** použitie údajov o účinnosti CEM zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 a údajov zo štúdie Jarkowski 2016 pre komparátor PLAT+5-FU. Zdrojom neistoty je nízka úroveň klinického dôkazu terapeutického prínosu a nízka validita týchto štúdií, diskutované v kapitole 4.6. Záver nákladovej efektivity modelovaný na základe extrapolácie dlhodobého prínosu z týchto dát preto nemusí zodpovedať realite.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie prínosu CEM voči PLAT+FU-5 na základe naivného porovnania údajov z dvoch jednoramenných štúdií. Naivné porovnanie predstavuje nízku kvalitu dôkazu a je zdrojom neistoty z dôvodu možného skreslenia plynúceho z rozdielnych populácií v porovnávaných štúdiách. Pre hodnovernejšie výsledky nákladovej efektivity CEM by prínos mohol byť modelovaný na základe údajov z ITC. V technickom reporte dodanom ako súčasť žiadosti DR uvádza dve metódy ITC, STC a MAIC. Podľa NICE ERG je však validita nepriamych porovnaní v tomto prípade nízka kvôli nedostupnosti prognostických informácií zo štúdie Jarkowski 2016 [37, s. 378]. Navyše, úprava KM dát metódami nepriameho porovnania nadhodnocuje prínos CEM v ukazovateli OS (Obrázok 2), použitie naivného porovnania preto predstavuje konzervatívny predpoklad.
- **Akceptujeme** použitie údajov o AE zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 ako údaje o bezpečnosti v ramene CEM.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie údajov o AE zo štúdie SPECTER pre režim PLAT + 5-FU. Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku je separátna diagnóza (kód MKCH-10 C00 – C14, C32), preto nie je jasné, do akej miery sú tieto údaje prenositeľné na diagnózu CSCC. Zdrojom neistoty je aj výrazne nižší medián veku pacientov v relevantnom ramene štúdie SPECTER (59 rokov) oproti populácii vo FEM, čo pri prenose údajov o AE môže viesť k potenciálne konzervatívnejmu výsledku nákladovej efektivity. Vzhľadom na absenciu komparatívnych dát o bezpečnosti v štúdii EMPOWER-CSCC-1, ako aj akýchkoľvek údajov o bezpečnosti zo štúdie Jarkowski 2016, však akceptujeme publikáciu Vermorken et al. 2013 ako najlepší dostupný zdroj údajov o bezpečnosti režimu PLAT+FU-5.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

OS vo FEM je modelované osobitne pre obe ramená. Na modelovanie OS používa DR v základnom scenári extrapoláciu KM dát pomocou log-normálneho rozdelenia pre CEM a pomocou Gompertzovho rozdelenia pre PLAT+5-FU. Hodnoty AIC a BIC kritérií pre jednotlivé testované extrapolácie uvádza Tabuľka 10, grafické znázornenie je na obrázkoch nižšie (Obrázok 9 a Obrázok 10). Výber log-normálneho rozdelenia v ramene CEM zdôvodňuje DR na základe najlepšieho výsledku AIC a BIC (Bayesianského informačného kritéria, z angl. Bayesian information criterion), ako aj na základe klinickej plauzability. Gompertzovo rozdelenie v ramene PLAT+5-FU je podľa AIC aj BIC až tretia najpriaznivejšia z testovaných extrapolácií uvedených v tabuľke (Tabuľka 10). Jej výber DR zdôvodňuje akceptáciou tejto extrapolácie zo strany NICE, ako aj tým, že sa podľa DR jedná o konzervatívny výber krivky, keďže výrazne preceňuje dĺžku OS oproti názoru odborníkov [1]. Pri modelovaní OS je vo FEM riziko úmrtia limitované rizikom úmrtia vo všeobecnej populácii na základe úmrtnostných tabuliek SR z roku 2023.

Medzi extrapoláciami použitými vo FEM chýbala bežne používaná exponenciálna extrapolácia a gamma extrapolácia. Ich absenciu DR odôvodnil v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2. Podľa DR nebola exponenciálna extrapolácia použitá preto, lebo predpokladá konštantnú mieru rizika a preto nie je vhodná na modelovanie prínosu imunoterapie, kde sa miera rizika zvyčajne v priebehu času mení. Gamma extrapolácia je podľa DR

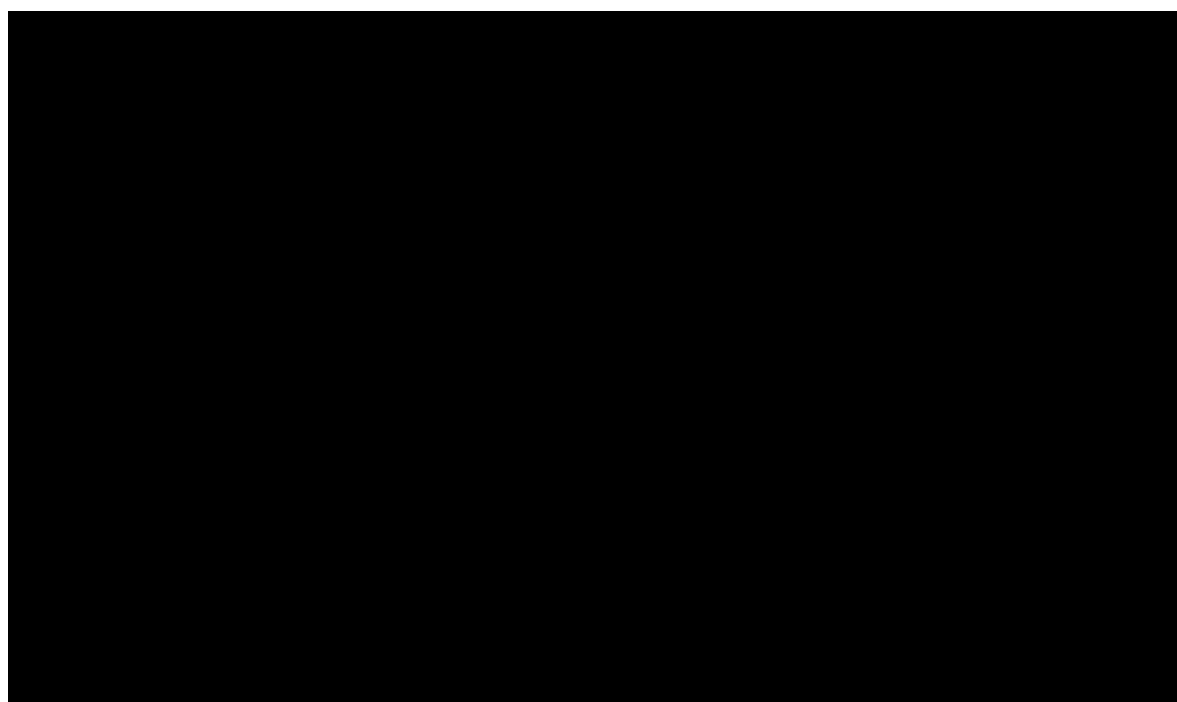
limitujúca, pokiaľ ide o flexibilitu v porovnaní s extrapoláciami uvažovanými vo FEM a s veľkou pravdepodobnosťou by oproti nim neposkytla ďalšie relevantné informácie.

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	CEM		PLAT+5-FU	
Rozdelenie	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibullovo (p1=0)				
Gompertzovo (P1=1)				
Log-normálne				
Log-logistické				

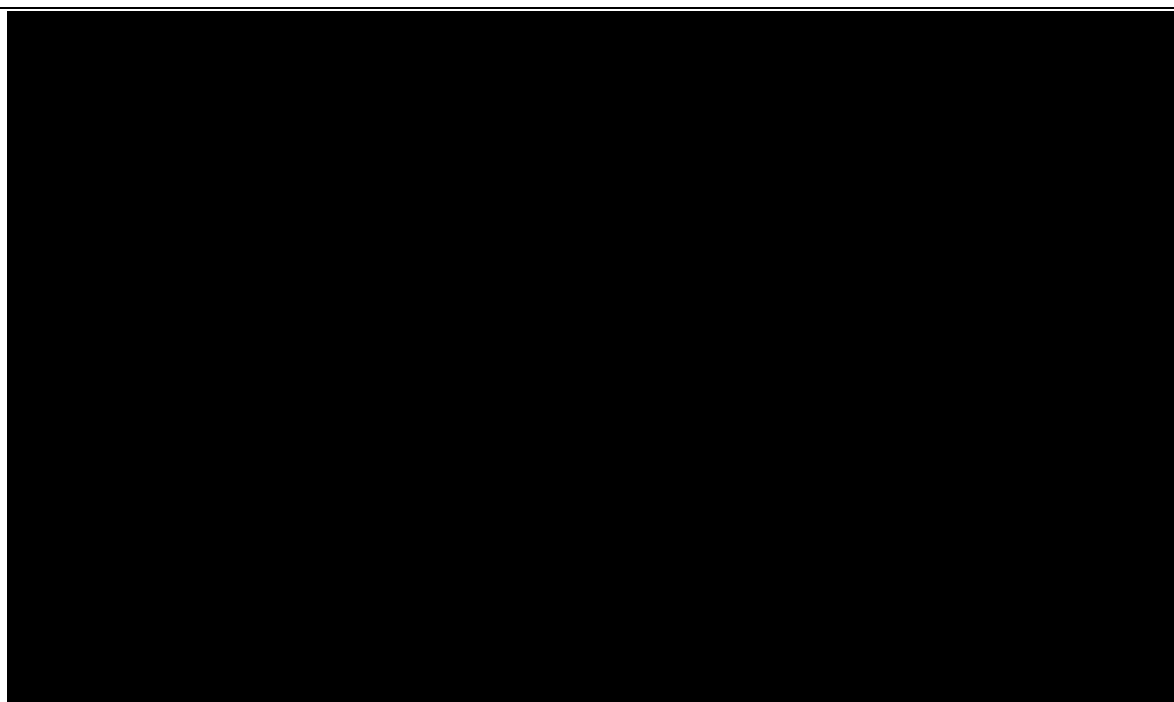
Zdroj: [1]

Obrázok 9: Prehľad extrapolácií v ramene cemiplimabu v ukazovateli OS



Zdroj: [1]

Obrázok 10: Prehľad extrapolácií v ramene komparátora PLAT+5-FU v ukazovateli OS



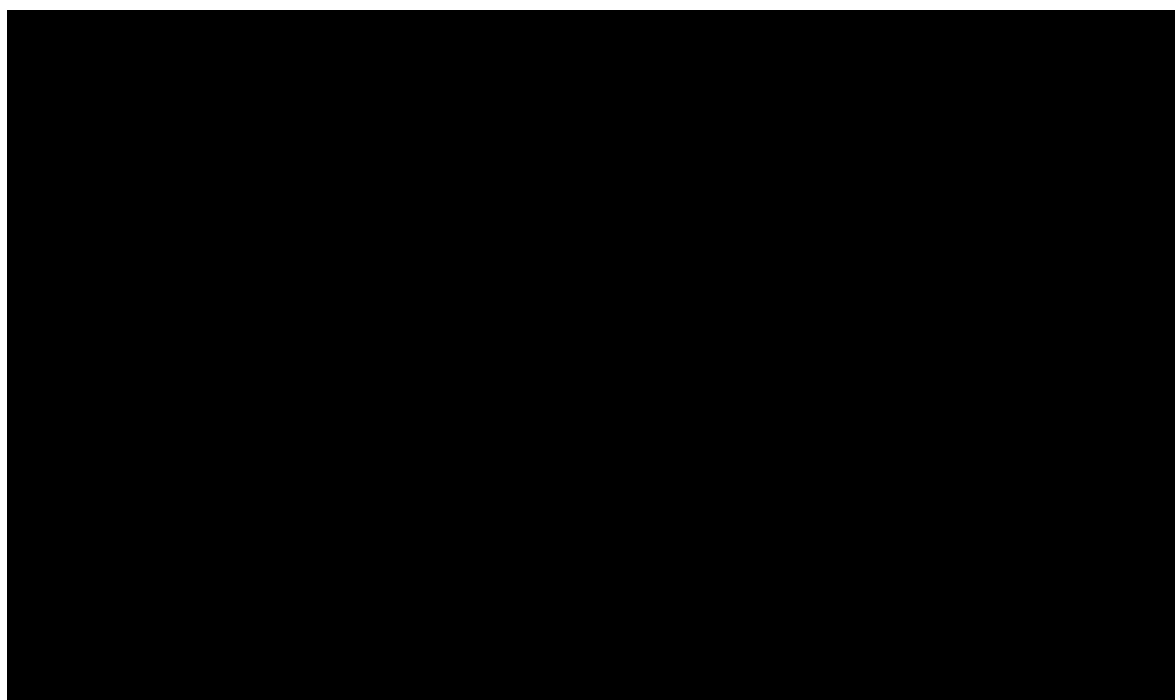
Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie jednotlivých ramien osobitne. Súhlasíme s tvrdením DR, že z dôvodu odlišných mechanizmov účinku oboch liečob je proporionalita rizík nepravdepodobná.
- **Akceptujeme** výber log-normálneho rozdelenia pre rameno CEM.
- **Neakceptujeme** výber Gompertzovho rozdelenia v ramene PLAT+5-FU. Preferujeme parametrizáciu pomocou log-normálnej extrapolácie. Hoci NICE výber Gompertzovej krivky akceptoval, ERG vyjadrila významnú neistotu spojenú s týmto nastavením [37, s. 381]. Máme za to, že toto nastavenie výrazne nadhodnocuje efektivitu režimu PLAT+5-FU. Gompertzova krivka tiež predpokladá, že po 220 mesiaci už nebude dochádzať k nadbytočnej úmrtnosti pacientov vplyvom ochorenia (krivka dosiahne plató). Zároveň, nastavenie predstavuje konzervatívny scenár len v prípade neuvažovania efektu vyprchania prínosu liečby CEM. V základnom scenári DR pri vyprchaní prínosu totiž krivka CEM preberá riziko úmrtia podľa ramena komparátora, ktoré je v prípade Gompertzovho rozdelenia v neskorších mesiacoch veľmi nízke (viac k vyprchaniu prínosu nižšie). Výber log-normálnej extrapolácie preferujeme vzhľadom na to, že táto parametrizácia bola použitá pri modelovaní ramena CEM a výber rovnakej metódy parametrizácie pre obe terapeutické ramená je odporúčaným postupom podľa NICE DSU [41, s. 18]. Výber log-normálnej extrapolácie je tiež priaznivý z hľadiska AIC a BIC kritérií, hoci rozdiely v hodnotách týchto kritérií sú pre všetky modelované parametrizácie veľmi malé (Tabuľka 10). Táto zmena spôsobí navýšenie ICUR o 5,6tisíc €/QALY. Preferované nastavenie NIHO je stále spojené s veľmi vysokou mierou neistoty vyplývajúcej z nízkej kvality parametrizovaných KM dát. Nastavenia modelovania OS preferované DR a NIHO sú porovnané na obrázku nižšie (Obrázok 11).
- **Akceptujeme s neistotou** argumentáciu DR týkajúcu sa nepoužitia exponenciálnej extrapolácie a gamma extrapolácie. Napriek tomu, že zahrnutie týchto extrapolácií by pravdepodobne neposkytlo nové informácie, pre dôsledné zhodnotenie lieku preferujeme použitie všetkých štandardne používaných extrapolácií.
- **Akceptujeme** limitáciu OS všeobecnou mortalitou v SR.

Obrázok 11: Porovnanie DR a NIHO nastavenia modelovania OS



Zdroj: Spracovanie NIHO na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Prežívanie bez progresie

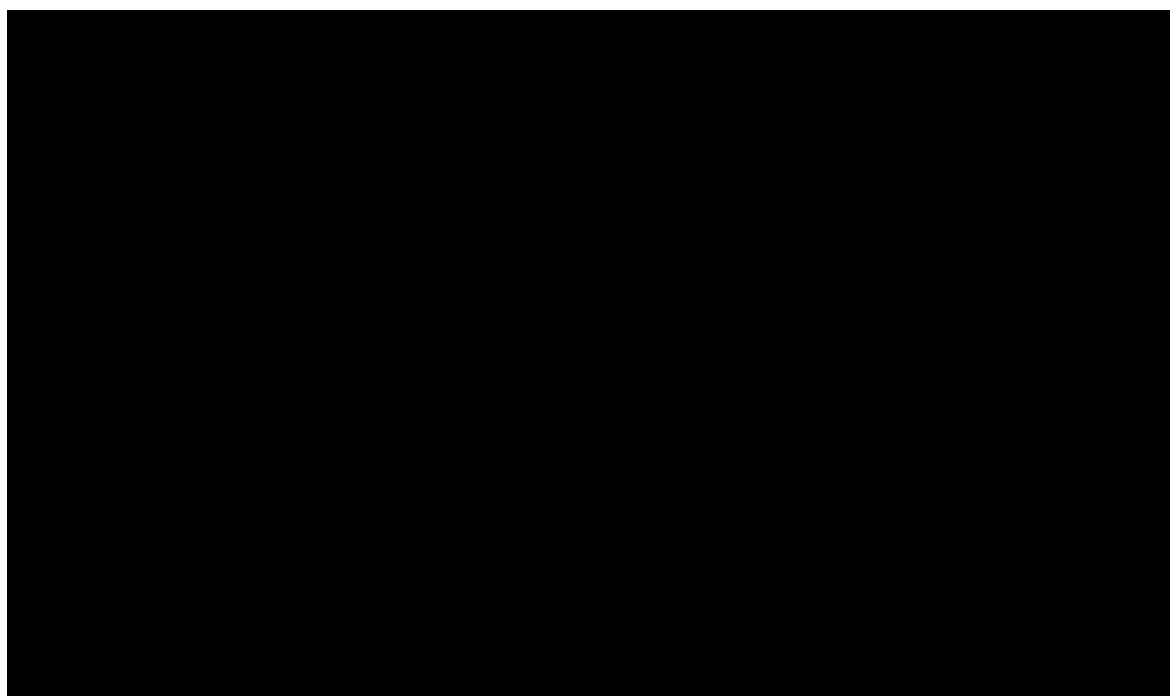
PFS vo FEM je modelované osobitne pre obe ramená. Na modelovanie PFS v ramene CEM používa DR v základnom scenári parametrizáciu KM dát pomocou frakčného polynómu druhého rádu a v ramene PLAT + 5-FU pomocou Weibullovoho rozdelenia. Výber frakčného polynómu na modelovanie v ramene CEM DR nezdôvodňuje, jedná sa však on najpriaznivejšiu parametrizáciu z hľadiska AIC a BIC kritérií. V ramene PLAT+5-FU je na základe týchto kritérií najpriaznivejšia extrapolácia pomocou Gompertzovho rozdelenia. Túto extrapoláciu však DR nevybral z toho dôvodu, že nebola preferovaná ani v hodnotení NICE. Rovnako ako pri ukazovateli OS, DR vo FEM netestoval parametrizáciu pomocou exponenciálnej alebo gamma funkcie. Hodnoty AIC a BIC kritérií pre jednotlivé testované parametrizácie uvádza Tabuľka 11, grafické znázornenie je na obrázkoch nižšie (Obrázok 12 a Obrázok 13). Krivka PFS je v každom bode limitovaná krivkou OS.

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

Rozdelenie	CEM		PLAT+5-FU	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibullovo ($p_1=0$)				
Frakčný polynóm druhého rádu ($p_1=0$ $p_2=-1$)				
Gompertzovo ($P_1=1$)				
Log-normálne				
Log-logistické				

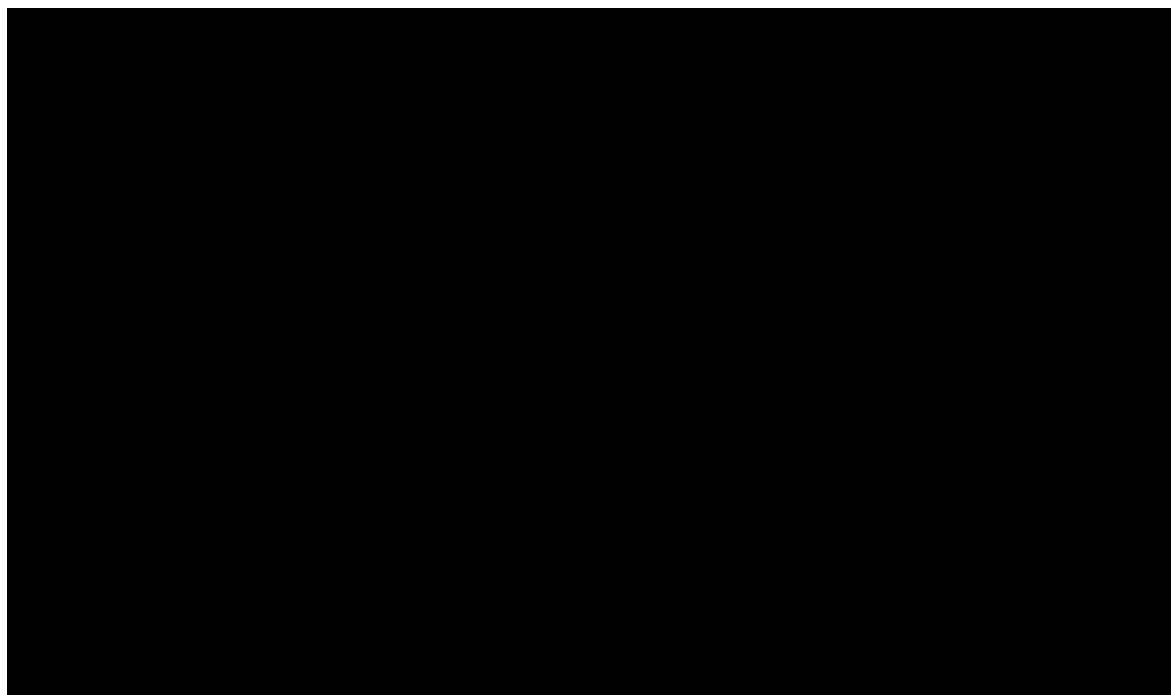
Zdroj: [1]

Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene cemiplimabu v ukazovateli PFS



Zdroj: [1]

Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene komparátora PLAT+5-FU v ukazovateli PFS



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie jednotlivých ramien osobitne rovnako ako v prípade ukazovateľa OS.
- **Akceptujeme** výber parametrizácie pomocou frakčného polynómu druhého rádu pre rameno CEM.
- **Neakceptujeme** výber Weibullovej extrapolácie pre rameno PLAT+5-FU. Preferujeme modelovať PFS pomocou krivky pre CEM v oboch ramenách. Použitie rovnakej krivky pre obe ramená preferujeme, keďže

v ukazovateli PFS nebol dokázaný štatisticky významný klinický prínos CEM voči komparátoru PLAT+5-FU (kapitola 4.3.2) a predpokladáme preto rovnakú účinnosť týchto liečob. Táto zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR.

- **Akceptujeme** limitáciu PFS krivkou OS.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR vo FEM v základnom scenári predpokladá, že prínos liečby CEM začne vyprchávať po 60 mesiacoch, čo podľa DR zodpovedá najdlhšiemu obdobiu sledovania pacientov v štúdiu. Po 60 mesiacoch sa na OS aj PFS v ramene CEM aplikujú miery rizika pre jednotlivé ukazovatele z ramena PLAT+5-FU.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Zdrojom neistoty je zvolený časový bod začiatku aplikovania vyprchania prínosu. Na základe KM dát zo štúdie EMPOWER-CSCC-1 bolo celkové obdobie sledovania dlhšie ako 60 mesiacov (diskutované v kapitole 4.3). Zmena tohto nastavenia zároveň môže mať významný vplyv na ICUR. Nastavenie DR však akceptujeme v súlade s NICE a aj z dôvodu, že ho považujeme za potenciálne konzervatívne.

5.2.5 Údaje o kvalite života

Ako zdroj údajov o kvalite života vo FEM použil DR štúdiu EMPOWER-CSCC-1. Hodnoty namerané pre jednotlivé zdravotné stavy prostredníctvom dotazníka EORTC-QLQ-C30 boli namapované na hodnoty EQ-5D-3L podľa Longworthovho mapovacieho algoritmu a skórovacích tabuliek zo Spojeného kráľovstva [42]. Použité hodnoty utilít pre jednotlivé stavy sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Hodnoty disutilít z dôvodu AE boli pre jednotlivé AE prevzaté z rôznych zdrojov v literatúre. Pokles utility vplyvom AE je započítaný jednorazovo v prvom cykle FEM. Vo FEM je zapracované znížovanie utility na základe veku podľa publikácie Ara a Brazier 2010 [43].

Tabuľka 12: Prehľad hodnôt kvality života podľa stavu použitých vo farmako-ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou	0,768
Po progresii	0,707

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité hodnoty utilít v jednotlivých zdravotných stavoch pochádzajúce zo štúdie EMPOWER-CSCC-1, ako aj spôsob ich prevedenia na preferovaný prístup EQ-5D-3L.
- **Akceptujeme s neistotou** zdroje a spôsob zapracovania disutilít z dôvodu AE. Z predloženej dokumentácie nie je jasné, na základe čoho DR odhaduje dĺžku trvania jednotlivých AE. Zmeny v predložennom nastavení by však mali len zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektivity.
- **Akceptujeme** spôsob zapracovania poklesu utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku.

5.2.6 Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, ToT)

V základnom scenári FEM zostávajú pacienti na liečbe CEM do progresie ochorenia (krivka PFS), najdlhšie však 24 mesiacov. Pacienti na užívaní PLAT+5-FU zostávajú na liečbe do progresie ochorenia (krivka PFS), najdlhšie však 4 mesiace. Obe krivky sú limitované OS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** maximálnu dobu zotrvania na liečbe CEM 24 mesiacov, ktorá je v súlade s požadovaným indikačným obmedzením.
- **Akceptujeme s neistotou** maximálnu dobu zotrvania na liečbe PLAT+5-FU 4 mesiace. Nie je jasné, na základe čoho DR určil túto hranicu a do akej miery toto nastavenie korešponduje s klinickou praxou na Slovensku. Nastavenie však akceptujeme, keďže pri jeho zmene predpokladáme len malý dopad na výsledok nákladovej efektivity.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie ToT pomocou krivky pre PFS. FEM obsahuje aj možnosť modelovania krivky ToT na základe údajov o zotrvaní na liečbe CEM zo štúdie EMPOWER-CSCC-1. DR zo štúdie odvodil HR z rozdielu kriviek ToT a PFS zo štúdie. Následne v modeli aplikoval toto HR na krivku PFS v oboch ramenách. Toto nastavenie by v informatívnom scenári znižovalo ICUR.

Náklady na lieky

DR vo FEM použil náklady na balenie 350 mg Libtayo vychádzajúce z navrhovanej výšky úhrady verejného zdravotného poistenia (VZP). Na tieto náklady na balenie je však vo FEM aplikovaná zľava vo výške ■■■ %. Nákladová efektivita lieku Libtayo je následne modelovaná na základe zľavnenej úhrady. Uvažované dávkovanie je v súlade s SPC.

V ramene komparátora uvažuje DR náklady na 100 ml 50 mg/ml balenie 5-FU podľa ZKL platného od 06/2024. Okrem toho počíta DR aj s menšími veľkosťami balenia 5-FU s úmerne nižšími nákladmi, ktoré sa v ZKL nenachádzajú. DR na základe kombinácie balení 5-FU počíta priemerné náklady na jedno podanie liečiva. Režim PLAT je vo FEM pri nákladoch a dávkovaní reprezentovaný cisplatinou. Použité úhrady za balenia cisplatiny pochádzajú zo Zoznamu liekov, ktoré hradí Všeobecná zdravotná poisťovňa (VŠZP) nad rámec kategorizácie [16], keďže cisplatina sa nenachádza v ZKL. Dávkovanie jednotlivých liečiv komparátora vychádza z výsledkov kvalitatívneho prieskumu na troch onkologických pracoviskách v SR [3] a je prepočítané na BSA zo štúdie EMPOWER-CSCC-1. Použité jednotkové náklady na lieky sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Jednotkové náklady na lieky použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečivo	Dávkovanie	Veľkosť balenia	Koncentrácia	Dávka v balení	Úhrada za balenie vo FEM
CEM	350 mg	7 ml	50 mg/ml	350 mg	■■■ €*
PLAT (cisplatina)	75 mg/m ²	50 ml	1 mg/ml	50 mg	15,00 €
		100 ml	1 mg/ml	100 mg	34,87 €
5-FU	1000 mg/m ²	100 ml	50 mg/ml	5000 mg	15,73 €
		100 ml	25 mg/ml	2500 mg	7,87 €
		10 ml	25 mg/ml	250 mg	0,79 €
		20 ml	25 mg/ml	500 mg	1,57 €

* po zľave ■■■ € z navrhovanej výšky úhrady VZP 4 106,06 €

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** dodatočnú zľavu na balenie lieku Libtayo, ktorá je vo FEM aplikovaná. Vo FEM sme ju odstránili. V rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 2 DR vysvetlil, že táto zľava pochádza z podania v inej krajine a bola nedopatrením zachovaná v slovenskej adaptácii, kde v skutočnosti nemá byť uplatnená. Odstránenie tejto zľavy malo za následok navýšenie ICUR o 3,4-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** použité dávkovanie CEM.
- **Neakceptujeme** výpočet nákladov na priemernú dávku 5-FU na základe balení lieku použitými DR. Preferujeme náklady počítať len na základe balenia 100 ml, 50 mg/ml. Použité menšie balenia sa nenachádzajú v ZKL a nie sú ani bežne preplácané ZP nad rámec kategorizácie [15, 16, 17]. Zmena tohto nastavenia spôsobila navýšenie ICUR o 0,4-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** reprezentáciu režimu PLAT vo FEM cisplatinou. Podľa prieskumu DR má v zložení komparátora vyššie zastúpenie karboplatina [3]. Náklady na karboplatinu podľa balení uvedených v ZKL sú však v priemere po prepočte na cenu za 1 mg nižšie (0,08 €) ako v prípade použitej úhrady za cisplatinu (0,30 €). Nastavenie DR preto považujeme za konzervatívne.
- **Akceptujeme** náklady na balenia cisplatiny zo Zoznamu liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie.

- **Akceptujeme** použité dávkovanie v ramene komparátora. Prieskum dodaný DR považujeme za najlepší dostupný zdroj informácií o dávkovaní štandardne používaných liečebných režimov.

Náklady na následnú liečbu

Všetci pacienti vo FEM nastupujú na následnú liečbu po progresii ochorenia a užívajú ju do smrti. Údaje o percentuálnom zastúpení následnej liečby pochádzajú z kvalitatívneho prieskumu DR [3]. Vo FEM boli použité len liečebné režimy následnej liečby, ktoré v prieskume dosiahli zastúpenie nad 100 %. Z výsledkov prieskumu taktiež vyplynulo využitie CEM v následnej liečbe po režime PLAT+5-FU na úrovni 100 %, čo vo FEM tiež nebolo aplikované, keďže sa jedná o hodnotenú intervenciu. Režimy následnej liečby použité vo FEM sú PLAT+5-FU a BSC. Percentuálne zastúpenie týchto režimov vo FEM je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). Náklady na režim PLAT+5-FU sú počítané rovnako ako v prvej línii liečby. V prípade BSC sa vo FEM neuvažuje so žiadnou systémovou terapiou a DR uvažuje s nulovými nákladmi.

Tabuľka 14: Percentuálne zastúpenie následnej liečby použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečebný režim	Následná liečba po CEM	Následná liečba po PLAT+5-FU	Prepočítané zastúpenie následnej liečby po CEM	Prepočítané zastúpenie následnej liečby po PLAT+5-FU
Cisplatina+5-FU	100%	100%	100%	100%
Karboplatina+5-FU	100%	100%	100%	100%
BSC	100%	100%	100%	100%
Cetuximab	100%	100%	100%	100%
Paklitaxel	100%	100%	100%	100%
Cemiplimab	100%	100%	100%	100%
Pembrolizumab	100%	100%	100%	100%

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predpoklad DR, že následnú liečbu dostanú všetci pacienti a užívajú ju do konca života.
- **Akceptujeme s neistotou** kvalitatívny prieskum predložený DR ako zdroj údajov o zastúpení následnej liečby. Z dvoch použitých režimov následnej liečby z prieskumu (PLAT+5-FU a BSC) nebol ani jeden identifikovaný ako zaužívaná následná liečba v klinickej praxi oslovenou klinickou odborníčkou, čo vnímame ako zdroj neistoty. Odborníčka za zaužívanú následnú liečbu označila off-label liečby pembrolizumabom, inhibítormi EGFR alebo elektrochemoterapiou.
- **Akceptujeme** nezahrnutie režimov následnej liečby so zastúpením nižším ako 100 %, ako aj nezahrnutie CEM ako novej následnej liečby po PLAT+5-FU vo FEM.
- **Akceptujeme** použité percentuálne zastúpenie režimov následnej liečby po liečbe CEM.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie režimu PLAT+5-FU ako následnej liečby po PLAT+5-FU. Neistota vyplýva z maximálnej dĺžky liečby PLAT+5-FU 4 mesiace aplikovanej pre tento režim v prvej línii liečby. Nie je jasné, či sa rovnaké pravidlo aplikuje aj v následnej liečbe pre pacientov na PLAT+5-FU a či jednotliví pacienti v čase prechádzajú na liečbu BSC a naopak pri zachovaní podielu zastúpenia jednotlivých liečob v následnej liečbe.
- **Akceptujeme s neistotou** použité percentuálne zastúpenie režimov následnej liečby po liečbe PLAT+5-FU. Z výsledkov prieskumu vyplýva, že najvyššie zastúpenie v následnej liečbe v tomto ramene má liečba CEM, s ktorou sa však vo FEM nepočíta, rovnako ako s dvoma ďalšími režimami so zastúpením pod 100 % (cetuximab, pembrolizumab). Zostávajúce režimy PLAT+5-FU a BSC, ktoré vo FEM tvoria 100 % následnej liečby v tomto ramene, však majú v klinickej praxi podľa prieskumu zastúpenie spolu len 100 %. Zastúpenie následnej liečby v tomto ramene vo FEM preto zvyšuje neistotu v relevantnosti výsledku nákladovej efektivity pre reálnu prax v SR.
- **Akceptujeme s neistotou** nulové náklady na BSC. V prebiehajúcom NIHO hodnotení L83B lieku Libtayo v podobnej indikácii lokálne pokročilého a metastatického bazocelulárneho karcinómu reprezentuje podľa DR BSC paliatívna starostlivosť pozostávajúca z analgetík (morfin, fentanyl), prostriedkov na lokálne ošetrovanie nádoru, výživových doplnkov a paliatívnej rádioterapie [44]. Aj v podaní pre NICE v indikácii laCSCC a mCSCC má podľa DR BSC obdobné zloženie [37, s. 25]. Považujeme za pravdepodobné, že

v klinickej praxi bude aj BSC v následnej línii liečby laCSCC a mCSCC pozostávať z prostriedkov na manažovanie bolesti, symptómov či otvorených rán s nenulovými nákladmi. Nastavenie DR však akceptujeme, keďže nepredpokladáme, že započítanie týchto nákladov by malo výrazný vplyv na ICUR.

Korekcia na polovicu cyklu

Korekcia na polovicu cyklu bola vo FEM aplikovaná pri modelovaní prínosov aj nákladov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

Pri výpočte nákladov na podávanie liečiv DR v oboch ramenách uplatnil náklady na podanie formou infúzie (8,65 €) a náklady na riedenie cytostatík pred aplikáciou podľa (9,17 €) databázy jednotkových nákladov MZ SR.

DR vo FEM počíta aj s mesačnými nákladmi na manažment pacienta v jednotlivých stavoch zahŕňajúci hospitalizácie, ambulantné návštevy, spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky (SVLZ) a iné. Tieto náklady vychádzajú z výsledkov kvalitatívneho prieskumu DR [3], kde boli relevantné údaje o využívaní zdravotnej starostlivosti pre diagnózu C44,- pochádzajúce z dát z účtu poistenca Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) za rok 2022 [45] doplnené, spresnené a validované odborníkmi, ktorí boli účastníkmi prieskumu. FEM obsahuje aj jednorazové náklady na stav, ktoré sú v prieskume opísané ako priemerné náklady na výkon definovaných chirurgických výkonov v jednotlivých stavoch. DR vo FEM počíta aj s jednorazovými nákladmi na hospitalizácie alebo špecializovanú ambulantnú starostlivosť v terminálnom štádiu ochorenia. Jednorazový náklad na stav pred progresiou je započítaný v prvom cykle FEM. Jednorazové náklady na stav po progresii aj na terminálne štádium sú pripočítané v momente prechodu pacienta do stavu smrť. Použité náklady na manažment pacienta sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

DR vo FEM počíta s nákladmi na manažment AE. Použité údaje pochádzajú z prieskumu DR [3] a vyjadrujú náklady na ukončenie hospitalizáciu v priemere na všetkých oddeleniach SR pre danú AE na základe údajov z účtu poistenca NCZI [45].

Tabuľka 15: Náklady na manažment pacienta použité vo farmako-ekonomickom modeli

	CEM	PLAT+5-FU
Mesačné náklady - stav pred progresiou		
Mesačné náklady - stav po progresii		
Jednorazové náklady – stav pred progresiou		
Jednorazové náklady – stav po progresii		
Náklady na terminálne štádium ochorenia		

Zdroj: [1, 3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité náklady na podávanie liečiv formou infúzie vo výške 8,65 €. Náklad sme zmenili na 5,11 €. Podľa farmako-ekonomického rozboru (FER) predloženého DR do FEM vstupuje náklad na podanie intravenózne infúzie v trvaní od 10 do 30 minút [1]. Cena za výkon použitá vo FEM (8,65 €) však podľa databázy jednotkových nákladov MZ SR zodpovedá podaniu intraarteriálnej infúzie v trvaní viac ako 30 minút (kód výkonu 275). Podľa SPC lieku Libtayo sa má liek podávať ako intravenózna infúzia počas 30 minút. Tomuto odporúčaniu zodpovedá výkon „intravenózna infúzia v trvaní od 10 do 30 minút“ (kód výkonu 271) s úhradou 5,11 €. Táto zmena mala za následok zníženie ICUR o 0,2-tisíc €.
- **Akceptujeme** použité náklady na riedenie cytostatík.
- **Akceptujeme s neistotou** použité náklady na manažment stavov a terminálne štádium ochorenia. Neistota vyplýva zo vstupných údajov pochádzajúcich z účtu poistenca NCZI. Údaje klasifikované pod MKCH-10 kódom C44,- zahŕňajú okrem CSCC aj iné zhubné NMSC. Tieto údaje nenesú ani informáciu

o klinickom štádiu ochorenia, čo tiež znižuje výpovednú hodnotu týchto dát o spotrebe zdravotnej starostlivosti pacientami s laCSCC a mCSCC. Napriek tomu, že údaje boli validované a spresnené klinickými odborníkmi, vnímame ich ako možný zdroj skreslenia vo FEM.

- **Neakceptujeme** spôsob započítania jednorazového nákladu na manažment stavu po progresii v momente úmrtia pacienta. Preferujeme započítať tento náklad v bode progresie ochorenia a v bode úmrtia započítať len náklady na terminálne štádium. Výpočet sme vo FEM upravili. Táto zmena mala zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme s neistotou** použité náklady na manažment AE. Neistota vyplýva z nemožnosti overenia presných MKCH-10 kódov, ktoré zhotoviteľ prieskumu použil pri naceňovaní jednotlivých AE.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR vo FEM predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov v ramene PLAT+5-FU sa vyhadzujú. Pri výpočte DR predpokladá normálne rozdelenie BSA. Pri CEM nepočíta s nákladmi na nespotrebované lieky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**, napriek tomu, že pre BSA preferujeme použitie log-normálneho rozdelenia. V tomto prípade však neočakávame významný vplyv takejto úpravy na výsledok nákladovej efektivity z dôvodu nízkej úhrady za zložky režimu PLAT+5-FU.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Predložený FEM bol dostatočne prehľadný a dobre fungujúci. Prepočítavanie pri zmene parametrov prebiehalo automaticky a rýchlo. Veľké množstvo priestoru vo FEM zaberali možné alternatívne komparátory bez číselných údajov. Pri popise nastavení FEM vo FER DR popisuje zotrvanie na liečbe, ktoré je dané krivkou zotrvania na liečbe zo štúdie EMPOWER-CSCC-1. V základnom nastavení FEM bolo však toto nastavenie vypnuté. Údaje o nákladoch liečby na jeden mesiac boli vo FER uvedené v inej výške, než bola použitá vo FEM. Pri niektorých vstupných údajoch nebolo možné na základe FEM a FER explicitne určiť ich pôvod. O upresnenie týchto informácií sme DR žiadali v žiadosti o súčinnosť č. 2. Kontrolu FEM sťažovali vlastné funkcie definované DR používané pri výpočtoch funkcií rizika a iných výpočtoch. Overovanie FEM je z týchto príčin časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

Prahová hodnota

DR vo FER uvažoval s chybnou prahovou hodnotou 59 927 €/QALY, čo však nemá vplyv na výsledok nákladovej efektivity, keďže ICUR v základnom scenári bol nižší ako táto aj ako skutočná prahová hodnota 60 622 €/QALY.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme FEM dodaný DR v rámci žiadosti. Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). CEM je v základnom scenári nákladovo efektívny voči PLAT+5-FU s hodnotou ICUR 45 598 €/QALY. Prahová hodnota ICUR je 60 622 €/QALY⁷.

Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	CEM	PLAT+5-FU
Roky života (nediskontované)	8,2	4,2
QALY		
pred progresiou	2,130	1,471
po progresii	2,203	0,911
zníženie kvôli AE	■	■
spolu	■	■
Náklady		
Lieky (pred progresiou)	■	■
Podanie liekov (pred progresiou)	■	■
Následná liečba	6 060,3 €	1 939,4 €
Manažment pacienta pred progresiou	■	■
Manažment pacienta po progresii a terminálne štádium	■	■
AE	76,5 €	1 463,7 €
spolu	■	■
CEM vs.		
Inkrementálne QALY		1,956
Inkrementálne náklady		89 200 €
ICUR		45 598 €/QALY
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota*		60 622 €/QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Zmena extrapolácie použitej na parametrizáciu OS v ramene PLAT+5-FU z Gompertzovej na log-normálnu.
- Modelovanie PFS v ramene PLAT+5-FU podľa PFS krivky v ramene CEM.
- Odstránenie zľavy na balenie lieku Libtayo.
- Výpočet priemerných nákladov na dávku 5-FU len na základe balenia lieku v ZKL.
- Úprava výšky úhrady za podanie liečiv formou infúzie.
- Úprava spôsobu započítania jednorazových nákladov na manažment stavu po progresii a na terminálne štádium ochorenia.

⁷ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údajov „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údajov „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula s konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení FEM. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 17), CEM dosahuje ICUR voči PLAT+5-FU na úrovni **53 758 €/QALY**, a preto je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s PLAT+5-FU je 60 622 €/QALY).

Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	CEM	PLAT+5-FU
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
zníženie kvôli AE	■	■
spolu	■	■
92		
Lieky (pred progresiou)	■	■
Podanie liekov (pred progresiou)	■	■
Následná liečba	■	■
Manažment pacienta pred progresiou	■	■
Manažment pacienta po progresii a terminálne štádium	■	■
AE	■	■
spolu	■	■
CEM vs.		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		53 758 €/QALY
Prahová hodnota – násobok		3
Prahová hodnota		60 622 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 18: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade (požadovaná úhrada DR) nebudú v praxi

splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR zľavu z požadovanej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých je výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- Najväčším zdrojom neistoty v modelovaní prínosu CEM voči PLAT+5-FU je extrapolácia dlhodobého prínosu CEM voči PLAT+5-FU na základe vstupných údajov o účinnosti z jednoramennej štúdie EMPOWER-CSCC-1 pre CEM a jednoramennej retrospektívnej štúdie Jarkowski 2016 pre PLAT+5-FU. Úroveň klinického dôkazu, ako aj validitu týchto štúdií považujeme za veľmi nízku.
- Neistota vo FEM vychádza aj z použitia naivného porovnania pri modelovaní prínosu CEM voči PLAT + 5-FU, a to aj napriek tomu, že možné nepriame porovnania majú v tomto prípade tiež nízku validitu.
- V ramene PLAT+5-FU DR predpokladá maximálnu dobu zotrvania na liečbe 4 mesiace. Je neisté, do akej miery tento predpoklad zodpovedá klinickej praxi v SR.
- Podľa klinickej odborníčky sa ako zaužívaná následná liečba v ďalšej línii ochorenia nepoužíva ani jeden z režimov uvažovaných vo FEM (PLAT+5-FU a BSC), čo považujeme za zdroj neistoty.
- Pri BSC ako následnej liečbe DR predpokladá nulové náklady VZP. Tento predpoklad považujeme za neistý, keďže je pravdepodobnejšie, že v klinickej praxi sa ako BSC bude uplatňovať paliatívna starostlivosť s nenulovými nákladmi.
- Odhadované náklady na manažment stavov vo FEM vychádzajú z prieskumu DR na základe dát o spotrebe zdravotnej starostlivosti NCZI. Tieto údaje v sebe však zahŕňajú aj iné štádiá ochorenia CSCC, ako aj iné zhubné nádory kože. Napriek validácii týchto údajov klinickými expertami je prínos modelovaný na základe týchto údajov spojený s neistotou.
- Pri modelovaní následnej liečby v ramene komparátora DR ako možnú následnú liečbu vylúčil CEM, ako aj režimy zo zastúpením menej ako 5 % podľa predloženého prieskumu. Tento postup považujeme za správny, avšak dva režimy následnej liečby zostávajúce vo FEM majú podľa prieskumu v klinickej praxi minoritné zastúpenie. Toto nastavenie preto znižuje mieru hodnovernosti výsledku nákladovej efektivity.
- Pri zapracovaní poklesu kvality života dôsledkom AE DR neuviedol, na základe čoho odhaduje dĺžku trvania jednotlivých AE, čo tiež zvyšuje celkovú mieru neistoty vo FEM.
- Údaje o AE v ramene PLAT+5-FU prebral DR zo štúdie SPECTER na pacientoch so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku. Tieto údaje sú zdrojom neistoty vo FEM kvôli mladšej populácii v štúdiu SPECTER, čo môže podhodnocovať výsledky nákladovej efektivity. Prenositelnosť týchto údajov na diagnózu CSCC je tiež neistá.
- Neistota je spojená aj s nákladmi na manažment AE z prieskumu DR z dôvodu nemožnosti kompletnej validácie týchto dát.

V nastavení NIHO však zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- DR predpokladá, že prínos liečby CEM začne vyprchávať po 60 mesiacoch. Tento predpoklad má len obmedzenú oporu v klinických dátach a zároveň môže mať významný efekt na výsledok nákladovej efektivity. Pri zohľadnení preferovaných nastavení NIHO by vypnutie tohto nastavenia viedlo k zníženiu ICUR o 13-tisíc €/QALY, čo by predstavovalo konzervatívny scenár. Predpoklad je preto zdrojom pozitívnej neistoty.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Libtayo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ €. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade pacientov vhodných na liečbu a v odhade počtu pacientov, ktorí v súčasnosti dostávajú liečbu CEM vo výnimkovom režime.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2025 – 2029. Kategorizáciu lieku Libtayo predpokladá od 1.6.2025. Za najskorší možný termín zaradenie lieku Libtayo do ZKL považujeme 1.4.2025, čo sme tiež zapracovali do základného scenára DR.

Čistý dopad na rozpočet odvodzuje DR z rozdielu dvoch scenárov, jedného s kategorizáciou lieku na liečbu CSCC a jedného bez nej. Nahrádzanou liečbou je režim PLAT+5-FU. Analýza dopadu na rozpočet zohľadňuje len náklady na lieky bez nákladov na ich podanie. Pre balenie lieku Libtayo je v analýze dopadu na rozpočet aplikovaná úhrada navrhovaná DR (4 106,06 € za 350 mg koncentrát na infúzny roztok). V ramene komparátora používa DR náklady podanie na jeden mesiac pre 5-FU prevzaté z FEM vo výške 37,13 €. Náklady na jeden mesiac pre PLAT sú vo výške ■■■ €, zdroj tohto údaje nie je známy. Dávkovanie liekov je v súlade s ich SPC, resp. s dávkovaním zisteným v kvalitatívnom prieskume [3] a aplikovaným v analýze nákladovej efektivity.

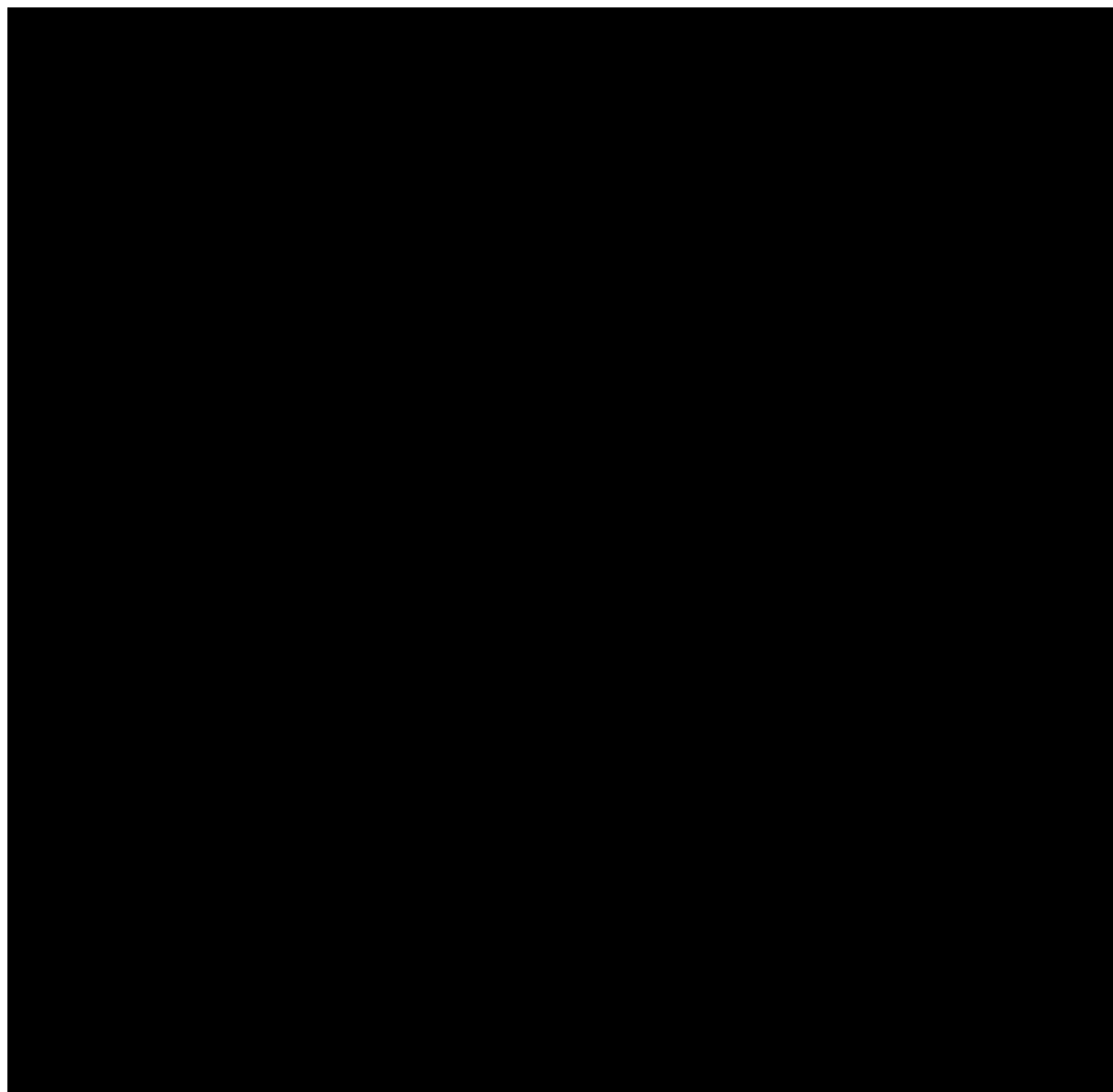
Dopad na rozpočet je modelovaný po mesačných obdobiach. Maximálna dĺžka liečby CEM je v modeli 24 mesiacov v súlade s SPC lieku Libtayo a navrhovaným indikačným obmedzením. Miera zotrvania na liečbe CEM je ďalej limitovaná krivkou zotrvania na liečbe (ToT, z angl. time on treatment) prevzatou z FEM, čo v tomto prípade zodpovedá krivke PFS pre CEM. V scenári bez kategorizácie lieku Libtayo sa predpokladá, že pacienti zostanú na liečbe PLAT+5-FU maximálne štyri mesiace v súlade s predpokladom aplikovaným v analýze nákladovej efektivity vo FEM. V predloženom FER však DR uvádza, že pacienti zostanú na tejto liečbe počas celého obdobia analýzy. Na pacientov na liečbe PLAT+5-FU je taktiež aplikovaná ToT krivka z FEM, čo zodpovedá PFS krivke pre PLAT+5-FU.

DR predpokladá, že na začiatku roka 2025 bude liekom Libtayo vo výnimkovom režime liečených ■■■ pacientov. V scenári s CEM je na týchto pacientov od 1.1.2025 uplatňovaná krivka ToT. V scenári s nahrádzanou liečbou sa títo pacienti tiež nachádzajú, ale na liečbe CEM zotrvávajú ■■■ mesiacov a nie je na nich aplikovaná miera ukončovania liečby cez ToT krivku. V tomto scenári sú tiež na liečbu liekom Libtayo vo výnimkovom režime aplikované náklady na PLAT+5-FU.

Počet pacientov vhodných na liečbu liekom Libtayo vychádza z epidemiologickej analýzy predloženej DR [46]. Odhad počtu vhodných pacientov je založený na údajoch o prevalencii a incidencii NMSC podľa MKCH-10 kódu C44,- podľa dát Účtu poistenca a Národného onkologického registra (NOR) SR NCZI. Údaje o zastúpení CSCC medzi NMCS, zastúpení jednotlivých klinických štádií a o miere progresie do IV. klinického štádia (mCSCC) boli získané pre novodiagnostikovaných pacientov z dostupných dát NOR a pre prevalentných pacientov na základe kvalitatívneho prieskumu medzi tromi odborníkmi z onkodermatologických a dermatovenerologických pracovísk v SR [3]. Výpočet cieľovej populácie je uvedený v tabuľke nižšie (Obrázok 14). Na základe výsledkov epidemiologickej

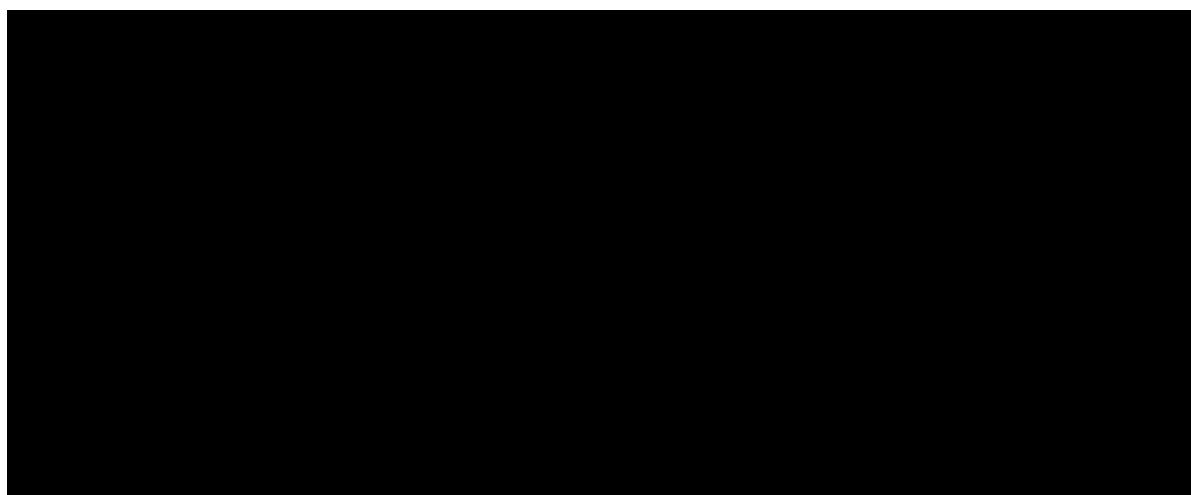
analýzy odhaduje v roku 2025 DR ■■■ prevalentných pacientov vhodných na liečbu týmto liekom, z toho ■■■ v štádiu laCSCC a mCSCC a ■■■ pacientov sprogredovaných z nižších štádií. Pre rok 2025 DR odhaduje ■■■ novo diagnostikovaných pacientov. Na predikciu incidentných pacientov (novodiagnostikovaní + ročné progresie) v ďalších rokoch DR v analýze aplikoval zvýšenie o ■■■ % ročne, tzn. zvýšenie o priemernú medziročnú zmenu štandardizovaných hodnôt incidencie podľa výsledkov joinpoint regresnej analýzy za obdobie 1978-2014 [47]. Pri predikcii cieľovej populácie DR uvažuje s penetráciou na základe odhadu odborníkov v kvalitatívnom prieskume. V treťom roku od kategorizácie uvažuje penetráciu ■■■. Odhad cieľovej populácie v jednotlivých rokoch je uvedený v tabuľke nižšie (Obrázok 14). Pri výpočte dopadu na rozpočet DR aplikoval údaje pre kalendárne roky z tabuľky (Obrázok 15) na 12-mesačné obdobia začínajúc od 1.6.2024.

Obrázok 14: Výpočet cieľovej populácie na liečbu liekom Libtayo



Zdroj: [46]

Obrázok 15: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky



Zdroj: [46]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Za základný scenár DR považujeme predložený model dopadu na rozpočet s úpravou termínu zaradenia do ZKL na 1.4.2025. Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 19 a Tabuľka 20).

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na CEM (hrubý dopad)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PLAT+5-FU)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

*pacienti vo výnimkovom režime

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na CEM (hrubý dopad)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PLAT+5-FU)	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

*pacienti vo výnimkovom režime

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme náklady použité v analýze dopadu na rozpočet. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité náklady na liek Libtayo v scenári so zaradením lieku do ZKL.
- **Neakceptujeme** náklady na balenia lieku Libtayo vo výnimkovom režime. Tieto náklady sme upravili na 70 % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární. Dôvodom je, že podľa ods. 16 písm. d.) §88 ods. zákona 363/2011 Z. z. môže zdravotná poisťovňa liek na výnimku uhradiť najviac vo výške 70 % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární.
- **Neakceptujeme** použité náklady na komparátor. Náklady sme upravili podľa výsledkov analýzy nákladovej efektivity (kapitola 5). Použité náklady na podanie 5-FU na jeden mesiac (37,13 €) sa síce zhodovali s nákladmi použitými DR v predloženom základnom scenári FEM, ale nie s FER, kde boli tieto náklady uvedené vo výške 36,48 €. Náklady na PLAT (■) sa nezhodovali ani so základným scenárom FEM (82,57 €) ani s FER (86,97 €). V súlade s NIHO nastavením FEM sme náklady na mesačné podávanie PLAT+5-FU upravili na 82,57 € pre PLAT a 91,20 € pre 5-FU.
- **Neakceptujeme** použitie jednotkových nákladov na PLAT+5-FU na u pacientov liečených CEM vo výnimkovom režime v scenári bez kategorizácie lieku Libtayo. Náklady sme upravili na jednotkové náklady na liek Libtayo.

Neakceptujeme použité predpoklady o zotrvaní pacientov na liečbe. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitie krivky PFS pre CEM ako ToT krivky pre zotrvanie na liečbe CEM. Toto nastavenie je v súlade s preferovaným nastavením FEM.
- **Neakceptujeme** použitie krivky PFS pre PLAT+5-FU ako ToT krivky pre zotrvanie na liečbe PLAT+5-FU. Preferujeme použitie ToT krivky pre CEM aj pre PLAT+5-FU v scenári bez zaradenia lieku Libtayo do ZKL. Preferované nastavenie vychádza z nepreukázania prínosu CEM voči PLAT+5-FU v ukazovateli PFS na základe dostupného klinického dôkazu a je v súlade s preferovaným nastavením FEM, kde sa PFS v oboch ramenách modelovalo pomocou krivky pre CEM.
- **Akceptujeme** maximálnu dobu zotrvania na liečbe PLAT+5-FU 4 mesiace použitú v modeli dopadu na rozpočet (ktorá je však zároveň v rozpore s popisom tohto nastavenia vo FER).

Neakceptujeme použité predpoklady a spôsob zapracovania pre pacientov užívajúcich liek Libtayo vo výnimkovom režime. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** predpokladaný počet ■ pacientov užívajúcich liek Libtayo vo výnimkovom režime na začiatku roka 2025. DR pre odhad neposkytol žiadne vysvetlenie. Podľa prieskumu o manažmente laCSCC a mCSCC predloženého DR je v súčasnosti na liečbe CEM nezávisle od línie liečby na Slovensku ■ % pacientov [3], čo pri predpokladanej prevalencii ■ pacientov zodpovedá ■ pacientom. Podľa dát NCZI o spotrebe liekov hrađených z VZP za rok 2022 bol CEM vo všetkých diagnózach spadajúcich pod MKCH-10 kód C44.- podaný 12 pacientom [45].
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania času na liečbe týchto pacientov, nastavenie sme upravili. DR v predloženom scenári aplikuje ToT krivku na pacientov vo výnimkovom režime od 1.1.2025 čím predpokladá, že títo pacienti v danom termíne začnú liečbu. Za hodnovernejší považujeme predpoklad, že časť týchto pacienti začalo Libtayo užívať pred týmto termínom. V preferovanom nastavení aplikujeme predpoklad, že pacienti začínali užívať liek Libtayo vo výnimkovom režime postupne v priebehu celého roka 2024. Počet pacientov nastupujúcich v priebehu roka 2024 na liečbu bol zvolený tak, aby pri aplikovaní ToT krivky ich k 1.1.2025 na liečbe zostal počet odhadovaný DR v tomto termíne (■).
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania týchto pacientov v scenári bez kategorizácie lieku Libtayo, nastavenie sme upravili. DR nevysvetlil, prečo v tomto scenári zostávajú pacienti vo výnimkovom režime len 19 mesiacov bez uplatnenia ToT krivky. V preferovanom nastavení predpokladáme, že v tomto scenári budú liekom Libtayo liečení noví pacienti vo výnimkovom režime počas celého projektovaného obdobia. Pre výpočet nových pacientov vo výnimkovom režime v jednotlivých rokoch bol vypočítaný podiel počtu pacientov v tomto režime odhadovaný DR na konci roka 2024 (■) k odhadovanému počtu prevalentných pacientov (■, Obrázok 15). Tento podiel bol následne aplikovaný na odhadovaný počet incidentných pacientov v jednotlivých rokoch. Na pacientov vo výnimkovom režime sme tiež aplikovali ToT krivku.

Akceptujeme s neistotou spôsob výpočtu cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu liekom Libtayo, ako aj použité vstupné údaje (Obrázok 14). Neistotu vnímame pri niektorých vstupných údajoch (podiel pacientov nevhodných na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie, ročná miera progresie), ktoré boli odhadnuté odborníkmi v kvalitatívnom prieskume a nemusia hodnoverne reflektovať klinickú realitu.

Neakceptujeme odhadované počty liečených pacientov. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** odhadované počty prevalentných a incidentných pacientov. Podľa názoru klinickej odborníčky možno na Slovensku ročne očakávať desiatky pacientov vhodných na liečbu CEM, čo je v súlade s odhadom DR.
- **Neakceptujeme** modelovanie nástupu prevalentných pacientov na liečbu Libtayo (■) bez zohľadnenia pacientov, ktorí tento liek už užívajú vo výnimkovom režime, a to najmä vzhľadom na relatívne vysoký počet týchto pacientov (■). V preferovanom nastavení boli pre účely výpočtov títo pacienti odpočítaní od celkového počtu prevalentných pacientov a modelovaní samostatne.
- **Na základe Metodickéj príručky MZ SR sme pri analýze dopadu na rozpočet rozdelili patientsku populáciu nasledovne:**
 - Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL.
 - Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.).

V tomto prípade sú za PSVL považovaní pacienti identifikovaní DR ako prevalentní, bez ■ pacientov, o ktorých sa predpokladá, že v predpokladanom termíne zaradenia lieku do ZKL už užívajú Libtayo vo výnimkovom režime. Za PBVL sú považovaní incidentní pacienti v každom nasledujúcom roku.

- **Neakceptujeme** použitú odhadovanú mieru penetrácie. Preferujeme použiť mieru penetrácie 70 % v prvom roku a maximálnu mieru penetrácie 80 %. NICE pri hodnotení dopadu na rozpočet lieku Libtayo v predmetnej indikácii uvažoval s najvyššou mierou penetrácie vo výške 58 % [48]. V podaní pre český SÚKL DR odhadoval najvyššiu mieru penetrácie vo výške 70 % [49]. V týchto krajinách sa navyše CEM porovnával s komparátorom BSC, teda v podmienkach nevyužívania inej možnosti systémovej liečby mCSCC a laCSCC, ktorú na Slovensku predstavuje PLAT+5-FU. Preferovanú mieru penetrácie preto považujeme za klinicky hodnovernejšiu. V súlade s Metodickou príručkou MZ SR predpokladáme dosiahnutie najvyššej miery penetrácie najneskôr v druhý rok od kategorizácie pre PSVL a najneskôr tretí rok od kategorizácie pre PBVL. Výsledný počet liečených pacientov v preferovanom nastavení NIHO je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 21).

Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
PSVL	■				
Penetrácia PSVL	70%	80%	80%	80%	80%
Počet PSVL začínajúcich liečbu CEM	■	■	■	■	■
PBVL	■	■	■	■	■
Penetrácia PBVL	70%	75%	80%	80%	80%
Počet PBVL začínajúcich liečbu CEM	■	■	■	■	■
Pacienti začínajúci liečbu CEM celkovo	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri požadovanej úhrade za liek Libtayo odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Libtayo v tretí rok vo výške ■ € a čistý dopad na VZP za Libtayo v tretí rok vo výške ■ €. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade pacientov vhodných na liečbu a v odhade počtu pacientov, ktorí

v súčasnosti dostávajú liečbu CEM vo výnimkovom režime. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 22 a Tabuľka 23).

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na CEM (hrubý dopad)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PLAT+5-FU) vrátane výnimiek Libtayo	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

*pacienti vo výnimkovom režime

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na CEM (hrubý dopad)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (PLAT+5-FU) vrátane výnimiek Libtayo	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

*pacienti vo výnimkovom režime

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta naznačili prínos CEM voči PLAT v celkovom prežívaní pacientov. Prínos v prežívaní bez progresie [REDACTED] preukázaný. U pacientov na liečbe CEM sa očakáva dlhšie prežívanie, a teda aj dlhší čas na liečbe. Neboli identifikované výrazne zastúpené straty na zdraví v dôsledku implementácie CEM, avšak pri malom percente pacientov viedli imunitne podmienené nežiaduce udalosti k smrti, preto je potrebné sledovanie pacientov. V prípade podozrenia na rozvoj imunitne podmienených nežiaducich reakcií majú byť pacienti vyšetrení, aby sa potvrdila imunitne podmienená nežiaduca reakcia a vylúčili sa ďalšie možné príčiny vrátane infekcie. V závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie CEM prerušiť alebo ukončiť [12].

Komparatívna bezpečnosť a kvalita života s PLAT nebola sledovaná. Problémom je nízka kvalita predložených dôkazov o klinickom prínose vyplývajúca z jednoramenného dizajnu štúdií s CEM a predloženého nepriameho porovnania, v ktorom populácia PLAT bola pomerne rozdielna od populácie štúdií s CEM, čo ovplyvňuje výpovednú hodnotu výsledkov MAIC. Klinické štúdie s CEM boli vykonané iba na pacientoch s ECOG 0 – 1, čo však nie je náležité reflektované v predloženom indikačnom obmedzení, čo znamená, že pozorovaný účinok nemusí byť prítomný v populácii pacientov s horším výkonnostným stavom. V rámci hodnotenia NICE patientsky expert uviedol, že pacienti sú si vedomí možnosti nežiaducich účinkov rovnako ako pri každej inej liečbe rakoviny.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

U lekárov pracujúcich s CSCC pacientmi môže nekategorizovanie CEM v danej indikácii podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. Odborníčka nešpecifikovala výzvy pre profesionálne hodnoty, etické presvedčenie a tradičné role poskytovateľov zdravotnej starostlivosti v súvislosti so zavedením lieku Libtayo do praxe. Podľa odborníčky môže byť liečba CEM prelomová pre pacientov s laCSCC a mCSCC. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania CEM na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie CEM ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

CEM je podávaný intravenózne počas 30 minút a liečba prebieha ambulantnou formou. Očakávame podávanie CEM v rovnaký deň ako pri PLAT. Implementovanie CEM tak nevytvorí dodatočnú organizačnú záťaž z dôvodu podávania v porovnaní s používaním PLAT, avšak keďže liečba CEM je spojená so zlepšením prežívania pacientov, dá sa očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov. Podľa klinickej odborníčky liečivo administruje klinický onkológ ambulantne. Kategorizovanie CEM by prinieslo pre pacientov novú terapeutickú možnosť imunoterapie, keďže aktuálne v danej indikácii je dostupná iba chemoterapia.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia liek môže predpísať onkológ alebo dermatológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Pred začatím liečby je nutné potvrdiť, že ide o pokročilý CSCC, ktorý nie je vhodný na kuratívnu chirurgickú liečbu alebo kuratívnu rádioterapiu. Klinická odborníčka sa vyjadrila, že o liečbe CEM by mal rozhodovať klinický onkológ alebo dermatovenerológ na špecializovanom onkologickom pracovisku po zlyhaní iných dostupných terapeutických modalít.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie o patientskych očakávaniach od oslovenej patientskej organizácie. V rámci hodnotenia NICE patientsky expert uviedol, že pacienti od lieku Libtayo očakávajú naplnenie nenaplnenej medicínskej potreby liečby CSCC po vyčerpaní možnosti chirurgického zákroku. Pacienti tiež očakávajú vyššiu účinnosť liečby oproti konvenčne používanej chemoterapii.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Na základe informácií získaných v priebehu hodnotenia nepredpokladáme, že existujú skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasne dostupným terapiám. Odborníčka A sa vyjadrila, že nemá vedomosť o skupinách

pacientov, ktoré by v súčasnosti nemali dobrý prístup k dostupným možnostiam liečby. V rámci hodnotenia NICE patientsky expert nepomenoval žiadne možné problémy v rovnosti v prístupe. V priebehu hodnotenia neboli identifikované skupiny pacientov, ktorí by mohli mať sťažený prístup k liečbe CEM. Odborníčka uviedla, že liečba CEM môže byť menej efektívna pre pacientov v zlom výkonnostnom stave, pacientov so závažnými komorbiditami alebo pacientov odmietajúcich dodržiavať liečebný režim.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie od pacientov ohľadne vplyvu technológie na prácu a každodenný život. Patientsky expert v hodnotení NICE však uvádza, že pacienti s laCSCC a mCSCC sa kvôli svojmu vzhľadu často stiahnu do sociálnej izolácie, čo obmedzuje ich každodenný život. Na základe dát o klinickom prínose CEM preto možno očakávať istý pozitívny vplyv v tejto oblasti oproti komparátoru. Tento predpoklad je však neistý z dôvodu slabej úrovne klinického dôkazu.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia neboli zistené špecifické nároky v oblasti komunikácie medzi pacientom a jeho lekárom súvisiace s liečbou CEM. Všetci lekári predpisujúci liek Libtayo majú byť oboznámení s edukačnými materiálmi a informovať pacientov o karte pre pacienta, na ktorej je uvedené, čo robiť, ak sa u nich prejaví akékoľvek príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s infúziou. Lekár poskytne kartu pre pacienta každému pacientovi [50]. Pacientky vo fertilnom veku by mali byť poučené aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby, ako aj najmenej 4 mesiace po jej ukončení. Dojčiace ženy, u ktorých sa začne s liečbou CEM, by mali byť poučené, aby počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke nedojčili [12].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Bezpečnosť a účinnosť CEM nebola stanovená pre deti, pacientov so závažnou poruchou obličiek, závažnou poruchou pečene, ani pacientom s ECOG ≥ 2 . U pacientov ≥ 75 rokov sú údaje o CEM podávanom v monoterapii obmedzené. Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby CEM a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke CEM. CEM sa neodporúča užívať počas gravidity a za posledné 4 mesiace pred a priamo počas dojčenia, pretože ľudský IgG4 prechádza placentárnou bariérou a do materského mlieka a CEM je IgG4; preto má CEM potenciál byť prenášaný z matky na vyvíjajúci sa plod a na dojčené dieťa [12].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Lucia Červeňová
Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.
Lucia Grajcarová, M.Sc.
MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: LČ je prvou autorkou hodnotenia pre medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); DD je prvým autorom hodnotenia pre ekonomické aspekty (najmä časti 5 a 6); MP je vedúcim pre medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG je vedúcou pre ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6)

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Cervenova L., Dobrovodsky D., Grajcarova L., Palencar M. : Liečivo cemiplimab (Libtayo) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L83A; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Libtayo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 34670 – Libtayo (cemiplimab). Dostupné 1.8.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34670>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] UpToDate: Lim et al.: Cutaneous squamous cell carcinoma: Epidemiology and risk factors. UpToDate 2024; Dostupné 1.8.2024 z: https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-squamous-cell-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors?topicRef=16225&source=see_link.
- [3] Ondrušová, M., Blažová, A., Bónová, M., Vándor Svidová, S.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024. Poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34670>.
- [4] Poláková K, Murárová Z.: Manažment nemelanómovej rakoviny kože (NMSC - Non Melanoma Skin Cancer), Rakovina z keratinocytov (KC - Keratinocyte Cancer), Manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu (cSCC). Štandardný postup. 2021.
- [5] NICE; Cemiplimab for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA802] Published: 29 June 2022. Dostupné 1.8.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta802>.
- [6] Cañueto J, Tejera-Vaquero A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartín O. A review of terms used to define cutaneous squamous cell carcinoma with a poor prognosis. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2020;111(4):281-290. doi:10.1016/j.ad.2019.06.005.
- [7] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. Eur J Cancer. 2023; 128:60-82. doi:10.1016/j.ejca.2020.01.007.
- [8] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment, Eur J Cancer, 2023, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113251>.
- [9] Queirolo, P. et al.; Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology; ESMO Open, Volume 9, Issue 5, 103005.
- [10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Squamous Cell Skin Cancer, 2024, Dostupné 7.8. 2024 z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf.
- [11] European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics (SPC). Libtayo (cemiplimab). Dostupné 7.8. 2024 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_sk.pdf.
- [12] EMA; Libtayo; Dostupné 7.8. 2024 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo#overview>.
- [13] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2024 – 31.8.2024, Dostupné 7.8. 2024 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202408>.
- [14] MZ SR; Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Rozhodnutia o návrhu Libtayo (cemiplimab), ID 19645, Dostupné 7.8. 2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19645>.
- [15] ZP Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Registrované lieky hrazené nad rámec kategorizácie od 30.7.2024, Dostupné 7.8. 2024 z: <https://www.union.sk/uhrada-registrovani-ekategorizovani-ekov/>.
- [16] Všeobecná zdravotná poisťovňa (VŠZP); Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; Zoznam zverejnený 1.8.2024, Dostupné 7.8. 2024 z: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>.
- [17] ZP Dôvera; Prechádzajúci súhlas; Dostupné 7.8. 2024 z: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>.
- [18] NICE; Cemiplimab for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA592] Published: 24 August 2018. Dostupné 1.8.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta802/history>.
- [19] SUKL, Rozhodnutie Libtayo, SUKLS138413/2022, 2022, Dostupné 7.8.2024 na: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batk%5D=L01FF06&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>.

- [20] Cervenova L., Kralovic N., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 56; 2024; Bratislava: NIHO. Dostupné na: https://niho.sk/wp-content/uploads/2024/02/NIHO_pembrolizumab-Keytruda_NSCLC_hodnotenie-56_2023.pdf. Použité dňa 28.10.2024.
- [21] ADC, SPC lieku Cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml, Dostupné 07.08.2024 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cisplatin-ebewe-0-5-mg-ml-l0162-794461.html>.
- [22] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord 10 mg/ml. Dostupné 07.08.2024 na: https://www.sukl.sk/hlavnastranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/savedokument?page_id=637&dok_id=583212&dok_sec=f68394920ac03bc2e5b2d68b4365cc64.
- [23] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord 10 mg/ml. Dostupné 6.11.2023 na: https://www.sukl.sk/hlavnastranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/savedokument?page_id=637&dok_id=583212&dok_sec=f68394920ac03bc2e5b2d68b4365cc64.
- [24] ADC, SPC lieku Fluorouracil Accord 50 mg/ml, Dostupné 07.08.2024 na: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/fluorouracil-accord-50-mg-ml-241254.html#kap_5_0.
- [25] EMA; Assessment report, Libtayo; EMA/CHMP/368468/2019; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 26.April 2019; Dostupné 19.08.2024 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [26] Clinicaltrials; Štúdia 1423: Study of REGN2810 (Anti-PD-1) in Patients With Advanced Malignancies; Dostupné 19.08.2024 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02383212#study-plan>.
- [27] Clinicaltrials; Štúdia 1540/ EMPOWER-CSCC-1: Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma; Dostupné 19.08.2024 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760498?intr=cemiplimab&aggFilters=phase:2,status:act%20com%20ter&rank=6>.
- [28] DR. Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma; Technical report of indirect treatment comparisons. ID 34670 – Libtayo (cemiplimab). Dostupné 1.8.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34670>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [29] DR, konanie ID 34670 – Libtayo (cemiplimab), odpoveď na žiadosť o súčinnosť 1.
- [30] Migden, M., Rischin, D, Schmults, C et al., PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine, 2018. 379(4): p. 341-351.
- [31] Jarkowski A, Hare R, Loud P, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 2016;39(6):545-548.
- [32] Park, Joon Oh et al. "Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria." *Japanese journal of clinical oncology* vol. 33,10 (2003): 533-7. doi:10.1093/jjco/hyg093.
- [33] Migden M, Schmults C, Guminski A, et al.; Abstract; Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. . s.l. : Abstract; ESMO 2022 Annual Meeting. 9-13 September 2022;33(7):S356-S409. doi:10.1016/annonc/annonc1059.
- [34] Migden M, Schmults C, Guminski A, et al. Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. . s.l. : ESMO 2022 Annual Meeting. 9-13 September 2022;33(7):S356-S409. doi:10.1016/annonc/annonc1059.
- [35] Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer*. Aug 2021;9(8):e002757. doi:10.1136/jitc-2021-002757.
- [36] Phillippo, D., Ades, T., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K. R., & Welton, N. (2016). NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf. Použité dňa 28.10.2024.
- [37] NICE; Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma [ID1367] Committee Papers, 2019. Dostupné na <https://www.nice.org.uk/guidance/ta802/evidence/committee-papers-pdf-11129324797>. Použité dňa 28.10.2024.

- [38] Migden M, Schmults C, Guminski A, et al.; Abstract; Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. . s.l. : Abstract; ESMO 2022 Annual Meeting. 9-13 September 2022;33(7):S356-S409. doi:10.1016/annonc/annonc1059.
- [39] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné dňa 18.9.2024 z https://health.gov.sk/Zdroje/?Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx.
- [40] Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, Foa P, Rottey S, Skladowski K, Tahara M, Pai VR, Faivre S, Blajman CR, Forastiere AA, Stein BN, Oliner KS, Pan Z, Bach BA; SPECTRUM investigators. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):697-710. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70181-5.
- [41] Latimer NR. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 Mar. NICE DSU Technical Support Document No. 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/>.
- [42] Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, Rowen D, Tosh J, Tsuchiya A, Evans P, Devianee Keetharuth A, Brazier J. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014 Feb;18(9):1-224. doi: 10.3310/hta18090.
- [43] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [44] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Libtayo a jeho prílohy na účely kategorizácie – indikácia bazocelulárny karcinóm. ID 34670 – Libtayo (cemiplimab). Dostupné 1.8.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34670>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [45] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca, rok 2022. Dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx. Použitá dňa: 25.09.2024.
- [46] Ondrušová, M., Kyseliová, A., Vándor Svidová, S. Epidemiologické ukazovatele nemelanómových zhubných nádorov kože na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu cemiplimabom u dospelých s lokálne pokročilým alebo metastatickým skvamocelulárnym karcinómom. s.l. : Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024.
- [47] Ondrušová, M., Kyseliová, A., Suchanský, M. Ondrušová, M., Kyseliová, A., Suchanský, M.: Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky iného zhubného nádoru kože v SR. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia č. 04042024610 www.pharmin.sk, 2024.
- [48] NICE; Resource impact report: Cemiplimab for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma (TA802), Published: June 2022. Dostupné na <https://www.nice.org.uk/guidance/ta802/resources/resource-impact-report-pdf-11131153453>. Použitá dňa 28.10.2024.
- [49] DR. Strukturované podání LIBTAYO®, SUKLS138413/2022, 2022, Dostupné 14.10.2024 na: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat%5D=L01FF06&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>.
- [50] ŠÚKL; Libtayo: Karta pacienta. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795. Použitá dňa 26.08.2024.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky

Liečivo cemiplimab v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Katarína Poláková, PhD
Názov organizácie	Onkologický ústav sv. Alžbety Bratislava
Pracovná pozícia	Dermatovenerologička v Preventívnom centre OÚSA
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uved'te):
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov.
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	

2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Regresia nádorového ochorenia : zmenšenie až vymiznutie kožných prejavov CSCC, regresia ,resp. zánik metastáz. 2. Zlepšenie celkového prežívania (OS), zlepšenie prežívania do progresie(PFS), v optimálnom prípade kompletnú remisiu (CR) 3. Rozhodne áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. desiatky 2. zlý výkonnostný stav pacienta , závažné komorbidity , non compliance pacienta
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Súčasná liečba a. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi a aké je ich zastúpenie? b. Aká časť pacientov sa lieči chemoterapiou (a akými režimami) a aká časť iba symptomaticky (best supportive care)? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive a po komparátoroch)?	1. Klinickým a dermatoskopickým vyšetrením u dermatovenerológa v mieste bydliska, neskôr u dermatovenerológa, klinického onkológa na špecializovanom onkologickom pracovisku, overenie diagnózy cytologickým ,histopatologickým vyšetrením,pri podozrení na lokálne pokročilé a metastatické ochorenie aj zobrazovacími vyšetřovacími modalitami (sono,rtg.,CT,MRI,PET/CT) 2.a. Chemoterapia na báze cisplatiny,karboplatiny a 5-Fluorouracilu. 3.ŠDTP existujú ,pre NMSC v databáze MZ SR, pre kožný skvamocelulárny karcinóm (CSCC)MUDr.Katarína Poláková,PhD.Pre bazocelulárny karcinóm (BCC) MUDr.Zuzana Murárová,PhD. 4. protilátka anti PD-1 pembrolizumab(off label),inhibitory epidermálneho rastového faktora (EGFRI) (off label) , elektrochemoterapia (off label)
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ v priestoroch novej ambulantnej chemoterapie

Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nemám o tom vedomosť
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ, dermatovenerológ na špecializovanom onkologickom pracovisku po zlyhaní iných dostupných terapeutických modalít, pri splnení indikačných kritérií na liečbu podľa SPC
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Rozšírenie terapeutických možností pre lokálne pokročilý alebo metastatický CSCC • Očakávam rozšírenie indikácií podávania cemiplimabu aj pre lokálne pokročilý alebo metastatické formy kožného bazocelulárneho karcinómu. • Liečba s cemiplimabom môže byť prelomová pre lokálne pokročilý alebo metastatický CSCC pri hodnotení OS, PFS i CR. • •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia deklaroval akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nedeklaroval akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia deklaroval akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva CEM komunikovali prostredníctvom jednej výzvy na opravu podľa 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a troch žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Predmetnej indikácie tohto hodnotenia sa týkali 2 žiadosti o súčinnosť. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. V tejto časti je uvedená iba komunikácia ohľadom predmetnej indikácie v tomto hodnotení.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 – komunikácia prostredníctvom e-mailu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zaslania: 16.08.2024	Dátum odpovede: 27.08.2024	
Objasnenie dĺžky sledovania v štúdiu EMPOWERCSCC-1 (a aj v štúdiu 1423). Poprosíme o vysvetlenie dĺžky sledovania pre jednotlivé dostupné DCO. V publikácii Rischin et al, Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021 je uvedený medián sledovania pre poolovanú populáciu štúdie EMPOWERCSCC-1 s hodnotou 15,7 mesiaca pri DCO október 2019. V dodanej publikácii Midgen et al., ESMO 2022 je uvedený medián sledovania pre poolovanú populáciu štúdie EMPOWERCSCC-1 taktiež 15,7 mesiaca pri DCO 1. marca 2022. NICE v hodnotení predmetného lieku v predmetnej indikácii uvádza (TA802), že medián sledovania od hodnotenia v predchádzajúcej žiadosti (TA592) stúpol o 35,1 mesiaca (NICE TA802 committee papers, str. 290).	DR v odpovedi uviedol termíny DCO pre jednotlivé relevantné skupiny zahrnutých štúdií. DR objasnil, že obdobie 35,1 mesiaca nezodpovedá predĺženiu mediánu sledovania, ale predĺženiu obdobia sledovania, teda času medzi DCO štúdie 1423 (04/2019) a posledným DCO štúdie EMPOWER-CSCC-1 (03/2022).	Odpoveď neakceptujeme. Údaje o DCO uvedené v odpovedi DR nie sú správne, primárna analýza poolovanej populácie skupín 1 – 3 štúdie EMPOWER-CSCC-1 prebehla pri DCO 10/2019, nie 10/2020 ako uviedol DR. DR nevysvetlil, prečo bol reportovaný medián sledovania tejto poolovanej populácie rovnaký pri DCO v októbri 2019 a v marci 2022. Akceptujeme vysvetlenie DR ohľadom obdobia 35,1 mesiacov uvedeného v hodnotení NICE.
Doplnenie údajov o štúdiu 1423 a ďalších zahrnutých dátach. Poprosíme o doplnenie (najnovších) výsledkov štúdie 1423, ktoré boli zahrnuté do modelovania klinickej účinnosti vo FEM. V prípade, ak sú do KM dát zahrnuté dáta z ďalších štúdií/ramien - poprosíme o popísanie, vysvetlenie a dodanie všetkých výsledkov aj k týmto dátam. Vrátane popisu štúdie a údajov o charakteristike zahrnutej podskupiny pacientov, data cut off (DCO), dĺžke sledovania, samostatných KM dát, výsledkov (minimálne pre ukazovatele OS a PFS).	DR popísal základné informácie o štúdiu 1423 vrátane výsledkov. V prílohe k odpovedi dodal dostupné publikácie reportujúce výsledky štúdie.	Odpoveď akceptujeme.

Prosíme o predloženie vo forme publikácie alebo iného dokumentu v prípade jej nedostupnosti.		
Objasnenie KM dát uvedených vo FEM. Poprosíme o objasnenie KM dát pre intervenciu aj pre komparátor (chemoterapia) pre PFS aj OS v modeli. Intervencia: Podľa dostupných informácií bolo v štúdiu EMPOWER-1 zaradených spolu 193 pacientov (pre ramená 1-3), a v štúdiu 1423 bolo 26 pacientov v ramene pre CSCC. Ako je možné, že počet riadkov pri KM dátach vo FEM je 315 pre OS a 237 pre PFS? Chemoterapia: Podľa dostupných informácií bolo v štúdiu Jarkowski 2016 bolo 25 pacientov. Ako je možné, že počet riadkov pri KM dátach vo FEM je 29 pre OS a 30 pre PFS?	DR odpovedal, že počet riadkov v predmetných hárkoch s KM dátami pre PFS a OS vo FEM nezodpovedá počtu pacientov, ale pomocnému označeniu jednotlivých riadkov vstupujúcich do funkcií v rámci FEM.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť č. 2 – komunikácia prostredníctvom e-mailu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 20.09.2024	Dátum odpovede: 28.09.2024	
Objasnenie, či sa v prípade Kaplan-Meierových použitých v predložnom farmako-ekonomickom modeli jedná o dáta z naivného porovnania, alebo z nepriameho porovnania metódou MAIC alebo STC.	DR odpovedal, že predložený model zahŕňa scenár pre naivné porovnanie aj pre nepriame porovnanie metódou STC a taktiež že model umožňuje prepínať medzi týmito nastaveniami. DR tiež upresnil, že v základnom nastavení bol model podaný s dátami z naivného porovnania.	Odpoveď akceptujeme, keďže DR upresnil zdroj dát v základnom nastavení. Odpoveď DR však nie je presná. Hoci model umožňuje prepínať medzi zdrojmi dát z naivného porovnania a STC, neobsahuje pre STC žiadne Kaplan-Meierove dáta.
Objasnenie, či je priemerný vek použitý vo farmako-ekonomickom modeli aritmetickým priemerom alebo mediánom veku pacientov v združenej populácii zo štúdie 1432 a štúdie EMPOWER-CSCC-1.	DR objasnil, že v prípade veku uvedeného v modeli sa jedná o aritmetický priemer veku pacientov v štúdiách.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie zdroju údajov o bezpečnosti cemiplimabu použitých vo farmako-ekonomickom modeli.	DR objasnil, že údaje o bezpečnosti cemiplimabu v modeli pochádzajú zo združenej populácie pacientov zo štúdií EMPOWER-CSCC-1 a 1423 a dodal, že táto informácia bola vo farmako-ekonomickom rozbere nedopatrením uvedená nepresne.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetlenie zľavy ■ € na balenie lieku Libtayo použitej vo farmako-ekonomickom modeli.	DR vysvetlil, že zľava aplikovaná v modeli bola nedopatrením zachovaná z podania v inej krajine a pre podanie na Slovensku zľava nemá byť uplatnená.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetlenie dôvodu, prečo v predložnom farmako-ekonomickom modeli nie sú použité všetky štandardné metódy parametrizácie Kaplan-Meierových kriviek.	DR odpovedal, že exponenciálne rozdelenie nebolo považované za vhodné, keďže predpokladá konštantnú mieru rizika v čase a v prípade imunoterapie sa miera rizika zvyčajne mení. Gamma rozdelenie zas DR považoval za limitujúce pokiaľ ide o flexibilitu	Odpoveď akceptujeme s neistotou, diskusiu uvádzame v časti (5.2.4).

	v porovnaní s inými rozdeleniami zapracovanými v modeli. DR nepredpokladá, že zahrnutie týchto rozdelení by poskytlo dodatočné relevantné informácie.	
--	--	--