

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

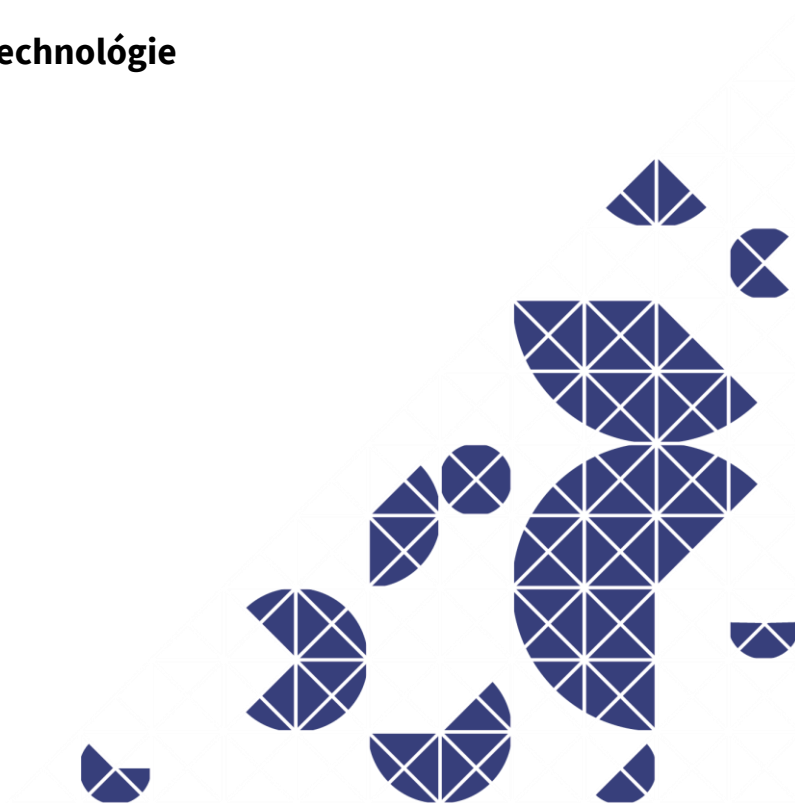
Číslo žiadosti:
34670

ATC skupina:
L01FF06

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: L83B

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	14
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	18
3.4. Opis intervencie (B0001)	20
3.5. Registrácia technológií (A0020)	20
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	21
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	21
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	22
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	24
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	24
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	25
4.3. Výsledky účinnosti	28
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	32
4.5. Výsledky bezpečnosti	32
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	33
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	37
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	37
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	38
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	38
6.2. Základný scenár predložený DR	38
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	38
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	39
7.1. Etická analýza	39
7.2. Organizačné aspekty	40
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	40
7.4. Právne aspekty	41
8. Zdroje	43
9. Appendix	46
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	46
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	51
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	51
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	51
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	51

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Histologické podtypy BCC.....	16
Tabuľka 3: Klasifikácia BCC podľa EADO.....	17
Tabuľka 4: Zloženie BSC u dospelých pacientov s laBCC a mBCC podľa prieskumu DR.....	20
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	25

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčanie spoločných usmernení EDF, EADO a EORTC pre liečbu laBCC a mBCC.	19
Obrázok 2: Dizajn štúdie EMPOWER-BCC-2	26
Obrázok 3: KM krivka celkového prežívania pacientov s mBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1.....	29
Obrázok 4: KM krivka celkového prežívania pacientov s laBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1.....	29
Obrázok 5: KM krivka prežívania bez progresie pacientov s mBCC vyhodnoteného ICR zo štúdie EMPOWER-BCC-1	30
Obrázok 6: KM krivka prežívania bez progresie pacientov s laBCC vyhodnoteného ICR zo štúdie EMPOWER-BCC-1	30
Obrázok 7: Výsledky kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 na škále GHS/QoL pre pacientov s mBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1	31
Obrázok 8: Výsledky kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 na škále GHS/QoL pre pacientov s laBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1	31

Použité skratky

aBCC	Pokročilý BCC - advanced BCC
AE	Nežiaduce udalosti - adverse events
BCC	Bazocelulárny karcinóm - basal cell carcinoma
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť - best supportive care
CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEM	Cemiplimab
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie - Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Kompletná odpoveď - complete response
DCO	Termín zberu údajov – data cut-off
DR	Držiteľ registrácie
EADO	Európska dermatoonkologická asociácia - European Association of Dermato-Oncology
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina – Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	Európske dermatologické fórum – European Dermatology Forum
EMA	Európska lieková agentúra - European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede – European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu - European Society for Medical Oncology
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GHS	Celkový stav zdravia – global health status
HH	Signálna dráha Hedgehog
HHI	Inhibitor signálnej dráhy Hedgehog - Hedgehog inhibitor

ICR	Nezávislé centrálné hodnotenie - independent central review
ITT	Pacient, ktorých bol úmysel liečiť - intention to treat
KM	Kaplan-Meier
laBCC	Lokálne pokročilý BCC - locally advanced BCC
mBCC	Metastatický BCC
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MMRM	Zmiešaný model opakovaných meraní - Mixed model for repeated measurements
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva - The National Institute for Health and Care Excellence
NMSC	Nemelanómové kožné nádory - non-melanoma skin cancer
ORR	Objektívna miera odpovede - objective response rate
OS	Celkové prežívanie - overall survival
PD-1	Receptor programovanej smrti 1 - Programmed death 1
PFS	Prežívanie bez progresie - progression-free survival
PR	Čiastočná odpoveď - partial response
PTCH1	Proteín Patched 1
QoL	Kvalita života - quality of life
RECIST 1.1	Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch - response evaluation criteria in solid tumors
SAE	Závažné nežiaduce udalosti - serious adverse events
SMO	Smoothened protein
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku - Summary of Product Characteristics
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEAE	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby - treatment emergent adverse events
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

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 indikácii na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom, ktorí progredovali na liečbe inhibítormi dráhy hedgehog alebo netolerujú inhibítory dráhy hedgehog. **Libtayo nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nedokázal klinickú účinnosť voči komparátoru najlepšia podporná starostlivosť.**

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Bazocelulárny karcinóm (BCC, z angl. basal cell carcinoma) je najčastejšie vyskytujúci sa typ nemelanómového nádoru kože so stále sa zvyšujúcou incidenciou. Pokročilé formy BCC (aBCC, z angl. advanced BCC) sa vyskytujú v približne 1 % prípadov a zahŕňajú lokálne pokročilý BCC (laBCC, z angl. locally advanced BCC) a metastatický BCC (mBCC). Pri aBCC dochádza k výraznej deštrukcii okolitého tkaniva, čo vedie k chronickej bolesti, funkčnému poškodeniu a deformácii. Ochorenie má tiež negatívny vplyv na psychické a sociálne fungovanie pacienta. Vo väčšine prípadov nie je aBCC liečiteľný chirurgicky alebo rádioterapiou, na liečbu sa využívajú inhibítory signálnej dráhy hedgehog (HHI, z angl. hedgehog inhibitor). V prípade netolerovania alebo progresie na liečbe HHI nie je k dispozícii ďalšia línia systémovej liečby aBCC a klinickí odborníci od liečby liekom Libtayo v tejto línii očakávajú významný klinický prínos.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **CEM** = cemiplimab
- Komparátormi sú režimy:
 - **BSC** = najlepšia podporná starostlivosť (z angl. best supportive care)
- Klinický dôkaz a jeho limitácie
- **CEM nepreukázal prínos voči BSC v populácii dospelých pacientov s aBCC. DR nepredložil relevantné porovnanie CEM voči BSC.**
- **Z dôvodu absencie dostatočných komparatívnych dôkazov o účinnosti a bezpečnosti nie je možné stanoviť prínos CEM voči BSC.** Pacienti s aBCC užívajúci CEM boli sledovaní v jednoramennej, nekontrolovanej, otvorenej štúdii EMPOWER-BCC-1. Vo svojej žiadosti DR primárne dokazoval účinnosť CEM porovnaním so skupinou pacientov z tejto štúdie, ktorí neodpovedali na liečbu CEM a prešli na liečbu BSC. Jediné komparatívne údaje, ktoré DR predložil bolo naivné porovnanie v ukazovateli celkového prežívania (OS, z angl. overall survival) s pacientmi na BSC zo štúdie Cowey et al. 2022. Toto nepriame porovnanie má extrémne nízku validitu a nie je na jeho základe možné vyvodiť závery o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti, preto jeho výsledky nereportujeme.
- **Štúdia EMPOWER-BCC-1 nespĺňa kritériá definované v PICO, keďže ide o jednoramennú štúdiu, ktorá neobsahuje porovnanie s komparátorom BSC.** Prístup zvolený DR, teda porovnanie skupín pacientov, ktorí podľa DR odpovedali a neodpovedali na liečbu nepovažujeme za legitímny spôsob porovnania účinnosti a bezpečnosti voči komparátoru. Český SÚKL sa v hodnotení lieku Libtayo v indikácii aBCC taktiež vyjadril, že analýzu non-respondérov z toho istého ramena nepovažuje za pravú kontrolu.
- **Naivné porovnanie so štúdiou Cowey et al. 2022 nepovažujeme za použiteľné na preukázanie prínosu CEM z dôvodu extrémne nízkej validity.** Štúdia Cowey et al. 2022 je retrospektívna kohortová štúdia, čo v spojení s naivným porovnaním predstavuje veľmi nízku úroveň klinického dôkazu. Zo štúdie Cowey et al. 2022 je pre nepriame porovnanie relevantná len skupina 15 pacientov na liečbe BSC po predchádzajúcej liečbe HHI. Vnímame extrémnu neistotu v hodnovernosti výsledkov štúdie Cowey et al. 2022 z dôvodu extrémne nízkej kvality klinických dát, keďže počas sledovaného obdobia došlo v sledovanom ukazovateli OS len k piatim udalostiam. Výsledky naivného porovnania sú tiež skreslené

vyšším vekom a horším výkonnostným stavom pacientov v štúdií Cowey et al. 2022 oproti štúdiu EMPOWER-BCC-1.

- V odpovedi na výzvu DR uviedol, že predložený farmako-ekonomický model obsahuje aj alternatívny scenár založený na nepriamom porovnaní CEM s kohortou pacientov s aBCC, ktorí progredovali v štúdií skúmajúcej účinnosť HHI vismodegibu. Model však tieto dáta neobsahoval a neboli poskytnuté ani v rámci príloh k odpovedi na výzvu.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **DR nepreukázal klinický prínos liečiva CEM voči relevantnému komparátoru** podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z.
- V odpovedi na výzvu DR nepredložil dostatočný klinický dôkaz o účinnosti CEM voči komparátoru BSC. V základnom scenári farmako-ekonomického modelu (FEM) DR modeloval rameno komparátora na základe údajov o pacientoch z jednoramennej štúdie CEM EMPOWER-BCC-1, ktorí na liečbu CEM neodpovedali a prešli na liečbu BSC. Tento spôsob porovnania nepovažujeme za vhodný pre korektné zhodnotenie nákladovej efektívnosti CEM. Dostupné nepriame porovnanie s retrospektívnou kohortovou štúdiou Cowey et al. 2022 nedosahuje dostatočnú validitu na vyvodenie záverov o účinnosti voči komparátoru BSC v cieľovej populácii. **Z tohto dôvodu nie je možné zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť hodnotenej intervencie.**

Dopad na rozpočet

- Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Libtayo, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

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	10.09.2024
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 s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom 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: • Bazocelulárny karcinóm • Iné zhubné nádory kože • MKCH-10²: C44. Populácia podľa EMA³: • Dospelí pacienti s lokálne pokročilým (laBCC, locally advanced basal cell carcinoma) alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom (mBCC, metastatic basal cell carcinoma), u ktorých sa ochorenie zhoršilo alebo ktorí netolerujú inhibítor dráhy hedgehog (HHI, hedgehog pathway inhibitor). Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať onkológom, dermatológom alebo rádiológom v monoterapii u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom, ktorí progredovali na liečbe inhibítormi dráhy hedgehog (HHI, hedgehog pathway inhibitor) alebo netolerujú HHI. Maximálna dĺžka hradenej liečby je 93 týždňov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ), ONK (onkológ), RAT (rádiológ). MeSH⁴: Carcinoma, Basal Cell
Intervencia (z angl. Intervention)	Cemiplimab • Cemiplimab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1). Cemiplimab má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokovat' jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí. • Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút. Liečba môže pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

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

³ [EMA](#) z angl. European Medicines Agency.

⁴ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	MeSH: cemiplimab
Komparátor (z angl. Control)	Najlepšia podporná starostlivosť (BSC, z angl. best supportive care) - Paliatívna liečba za cieľom zvýšiť kvalitu života, zmierniť chronickú bolesť, zabrániť bakteriálnej infekcii, obmedziť krvácanie a zápach. - BSC pozostáva najčastejšie z prípravkov na lokálne ošetrovanie otvorených nádorov (kyselina fusidová, neomycín/bacitracín, fluóruracil a imichimod a i.), analgetík (morfín, fentanyl a i.), paliatívnej rádioterapie, výživových doplnkov alebo transfúzie pri anémii. MeSH: Palliative Care; Administration, Topical; Analgesics; Analgesics, Opioid; Anti-Bacterial Agents; Antineoplastic Agents; Radiotherapy; Dietary Supplements; Blood Transfusion
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita ORR (z angl. objective response rate; objektívna miera odpovede) PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ 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 Množstvo 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 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

⁵ [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.

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).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁶ a EDF⁷, EADO⁸ a EORTC⁹.
- 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 (SÚKL¹⁰, CADTH¹¹).
- 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 (CADTH).
- 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.

⁶ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁷ [EDF](#) z angl. European Dermatology Forum

⁸ [EADO](#) z angl. European Association of Dermato-Oncology

⁹ [EORTC](#) z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer

¹⁰ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹¹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 30.07.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 16.08.2024 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 odborníkov. Dáta boli spracované autorom (DD) a kontrolované vedúcim (FT) a supervízorom (MP).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia CADTH.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 10.9.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (10.9.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a Slovenskej dermatovenerologickej spoločnosti. Na základe odporúčania zástupcu Slovenskej dermatologickej spoločnosti sme oslovili odborníčky v oblasti dermatovenerológie a onkodermatológie. Do hodnotenia sa zapojili obe oslovené odborníčky.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 8.8.2024. So žiadosťou o zapojenie do hodnotenia sme oslovili jednu organizáciu, OZ Pacientov s dermatologickými malignitami. Od oslovenej patientskej organizácie sme neobdržali vstup. V hodnotení sú preto použité stanoviská kanadských patientskych organizácií Save Your Skin Foundation a Melanoma Network of Canada, ktoré boli zverejnené ako súčasť CADTH hodnotenia lieku Libtayo.

Vysvetlenie ku 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 prispôbiť 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 vyčernením 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]

Nemelanómové nádory kože (NMSC, z angl. non-melanoma skin cancer, kód medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10): C44.-) sú v bielej populácii najčastejším typom zhubných nádorov. Približne 80 % všetkých diagnostikovaných NMSC tvorí **bazocelulárny karcinóm (BCC)**, z angl. basal cell carcinoma) [3]. BCC vzniká abnormálnou proliferáciou unipotentných kmeňových buniek bazálnej vrstvy epidermy alebo vlasových folikulov [4]. Predpokladá sa, že molekulárny mechanizmus patogenézy BCC súvisí s dysreguláciou signálnej dráhy Hedgehog (HH), ktorá je zodpovedná za reguláciu bunkového rastu. Najčastejšími mutáciami dráhy HH vedúcimi k BCC je inaktivujúca mutácia génu kódujúceho transmembránový proteín PTCH1 (z angl. patched 1) alebo aktivujúca mutácia proteínu SMO (z angl. smoothened protein), ktoré vedú k nekontrolovanej nádorovej proliferácii bunky. V 50 % prípadoch BCC je prítomná aj mutácia v géne pre tumor supresorový proteín p53.

BCC predstavuje heterogénnu skupinu nádorov s variabilným klinicko-morfologickým a histopatologickým obrazom. Na základe rôznych histopatologických znakov možno podtypy BCC vo všeobecnosti rozdeliť na nízkorizikové (easy-to-treat) a vysokorizikové (difficult-to-treat) [5, 6]. Viac ako 90 % BCC patrí medzi nízkorizikové. Ako vysokorizikové sa označujú pokročilé formy ochorenia, alebo formy, ktoré predstavujú ťažkosti pri manažmente ochorenia napríklad z dôvodu veľkosti alebo lokalizácie nádoru, nejasného ohraničenia, rekurentného ochorenia alebo komorbidít.

Za pokročilé formy BCC (aBCC, z angl. advanced BCC) sa väčšinou považujú BCC s dlhým obdobím bez liečby alebo s opakovaným zlyhaním liečby, rekurentné BCC, BCC spôsobujúce výraznú deštrukciu okolitého tkaniva, alebo BCC, ktoré nie je možné odstrániť chirurgicky. Medzi aBCC sa radí **lokálne pokročilý BCC (laBCC, z angl. locally advanced BCC) a metastatický BCC (mBCC)**.

Údaje o epidemiológii BCC môžu byť skreslené, keďže rakovinové registre štandardne nezberajú dáta o tomto type rakoviny, pravdepodobne vzhľadom na jej vysoký výskyt a relatívne nízku invazívnosť. V bielej populácii sa celoživotné riziko výskytu BCC odhaduje približne na 30 %. Ročná Miera incidencie BCC celosvetovo narastá

priemerne o 4 – 8 % ročne a tento nárast bude podľa predpokladov pokračovať. Nárast incidencie bol pozorovaný vo vyššej miere u mladších ľudí a predovšetkým u žien. Prípady aBCC predstavujú menej ako 1 % všetkých BCC a vyskytujú sa hlavne u pacientov starších ako 65 rokov a u mužov. Metastázy sú mimoriadne zriedkavé, s odhadovanou incidenciou mBCC na úrovni 0,0028 – 0,55 %. Časté miesta tvorby metastáz sú v lymfatických uzlinách, kostiach, pľúcach alebo na koži.

Rizikové faktory ochorenia [1, 7]

Najkľúčovejší rizikový faktor vo vývoji BCC je expozícia UV žiareniu. Analýza mutačného skríningu BCC odhalila, že väčšina mutácií (75,7 %) je spôsobených UV žiarením [8]. Medzi faktory spojené so zvýšeným rizikom vzniku BCC v dôsledku environmentálneho alebo umelého zdroja UV žiarenia patrí intenzívne vystavovanie sa slnečnému žiareniu, severoeurópsky etnický pôvod, svetlá farba pokožky a očí, svetlé alebo ryšavé vlasy, pehy, blízkosť rovníka, závažné spálenie v detstve a používanie solárií. Medzi ďalšie environmentálne rizikové faktory vzniku BCC patrí expozícia ionizujúcemu žiareniu alebo chemickým karcinogénom ako je napr. arzén. Pacienti, ktorí v minulosti podstúpili rádioterapiu alebo fototerapiu na iné kožné ochorenia majú zvýšené riziko vývoja BCC. Zvýšené riziko je aj u pacientov, ktorí už v minulosti prekonali nemelanómovú rakovinu kože [9]. K vzniku BCC môžu prispieť aj chronické zápalové zmeny kože alebo trauma (chronické vredy predkolení, jazvy po popálení a i.) [10]. Riziko vzniku BCC zvyšuje imunosupresívna terapia, napr. po transplantácii orgánov, ako aj imunodeficiencia z iných príčin. Riziko BCC sa zvyšuje s vekom, hlavne po päťdesiatom roku života [9]. BCC je častý aj u pacientov s niektorými genetickými ochoreniami. Najčastejším genetickým faktorom je syndróm bazocelulárneho névu (Gorlin-Goltzov syndróm). Medzi ďalšie genetické predispozície vzniku BCC patrí xeroderma pigmentosum, kedy je riziko vzniku kožných nádorov 1000-krát vyššie ako u bežnej populácie [9], alebo Bazex-Dupré-Christol syndróm.

Riziko vývoja laBCC a mBCC je vyššie ak bola liečba nádoru roky zanedbávaná, alebo došlo k niekoľkonásobnému relapsu po chirurgickom odstránení nádoru. Rizikovým faktorom progresie BCC je aj jeho neostre ohraničenie a perineurálne šírenie, veľkosť nádoru nad 20 mm na trupe, ramenách, predlaktiach a nad 10 mm v rizikových lokalitách (tvár, krk, ruky, nohy) [10]. Výrazne vyššie riziko tvorby metastáz je pri bazoskvamocelulárnom podtype (5 %) oproti iným podtypom [3]. Významným prediktorom metastáz a smrti je lokalizácia BCC na hlave a krku, prienik hlbšie ako do tukového tkaniva a priemer nádoru väčší ako 4 cm [11]. Pri mBCC majú lepšiu prognózu prežívania pacienti s regionálnymi metastázami oproti vzdialeným a s metastázami šírenými lymfatickou cestou oproti hematogénnej [12].

Závažnosť a symptómy [2, 3]

BCC je typický pomalým expanzívnym rastom, metastázuje len zriedkavo, ale môže sa správať lokálne agresívne a pri pokročilých formách (aBCC) spôsobiť deformáciu alebo funkčné poškodenie okolitých tkanív. Pri včasnom záchyte je BCC pomocou dostupnej terapie ľahko liečiteľný. Kvôli zriedkavému výskytu metastáz BCC málokedy vedú k smrti, no ak nie sú včas diagnostikované a správne liečené môžu viesť k progresii do stavu aBCC a významnej morbidite.

BCC sa najčastejšie objavuje na hlave a krku, teda na miestach, ktoré sú najčastejšie vystavované UV žiareniu. V závislosti od histologického podtypu sa BCC môže prejavovať rôzne. Morfologické znaky jednotlivých podtypov sú opísané v tabuľke nižšie (Tabuľka 2: Histologické podtypy BCC). Pokročilé formy BCC, najmä laBCC, majú podobu veľkých deštruktívnych tumorov.

Vzhľadom na to, že aBCC sa vyznačuje deštruktívnym rastom vedúcim k hlbokým léziám, ktoré sú zdrojom chronickej bolesti, svrbenia, krvácania a spôsobujú viditeľné deformácie, najmä na hlave a krku, má ochorenie na pacienta značne negatívny fyzický a psychický vplyv. Prítomné je aj zvýšené riziko infekcie v dôsledku otvorených rán, čo môže viesť k strate funkčnosti tkaniva. Okrem toho pacienti pociťujú úzkosť a stres súvisiaci s rakovinou, nedostatok energie, taktiež bola pozorovaná strata hmotnosti, vypadávanie vlasov, problémy so spánkom a v neposlednom rade býva prítomná depresia, úzkosť či sociálna izolácia [13, 14, 15]. Dokonca aj v prípadoch, keď sú pacienti stabilizovaní alebo boli úspešne liečení, môžu stále pociťovať významné funkčné poruchy v dôsledku

zjazvenia, deformácie, chronickej bolesti alebo strachu z rekurencie ochorenia [13]. Pri pacientoch s mBCC sa doba prežívania uvádza od 8 mesiacov po 7 rokov [12, 13].

Podľa patientskych organizácií v hodnotení CADTH zažívajú pacienti s aBCC významnú bolesť, strach a úzkosť. Okrem toho, pretože je ochorenie viditeľné a znetvorujúce, zažívajú pacienti sociálnu izoláciu a depresiu.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia BCC

Najčastejšie podtypy BCC určené na základe histologických a morfológických znakov sú charakterizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). Bežné BCC sú však vysoko polymorfne a hlavne pri vysoko rizikových formách ich niekedy môže byť zložitá klasifikovať ako jeden z podtypov.

Tabuľka 2: Histologické podtypy BCC

Podtyp BCC		Charakteristika	% výskytu
Nízkorizikové (easy-to-treat)	Nodulárny	Perleťová papula alebo uzlík s teleangiektáziami a zvlneným okrajom, prípadne aj s centrálnou krustou alebo ulceráciou	50 – 80 %
	Supraficiálny	Multicentrický, dobre ohraničené šupinaté erytematózne škvrny alebo plak	10 – 30 %
	Pigmentový	Nodulárny alebo superficiálny podtyp s obsahom melanínu, ktorý léziám dodáva hnedú, modrú alebo čiernu farbu	~ 7 %
Vysokorizikové (difficult-to-treat)	Mikronodulárny	Menšie, široko rozptýlené nádorové ložiská zasahujúce hlbšie do dermy prípadne až do podkožia	15 %
	Morfeaformný	Stvrdnutý, belavý, jazvu pripomínajúci plak s nevýraznými okrajmi, často rastúci hlboko do dermy	< 10 %
	Infiltratívny	Nepresne ohraničené ploché infiltrované mierne vklesnuté ložisko, bielej, žltej alebo svetloružovej farby, vyššie riziko lokálnej rekurencie	5 %
	Bazoskvamocelulárny	Zmiešané oblasti s histologickými znakmi BCC a skvamocelulárneho karcinómu	< 2 % NMCS

Zdroj: [2, 3, 9, 11]

Pre BCC neexistuje formálny klasifikačný systém [11]. Vzhľadom na vysoko zriedkavý výskyt metastáz nie je klasický klasifikačný systém malígnych nádorov TNM (z angl. tumor, nodes, metastasis; tumor, uzliny metastázy) pri BCC relevantný [1, 9, 16]. Podľa klasifikačného systému Európskej dermato-onkologickej asociácie (EADO, z angl. European Association of Dermato-Oncology) sa štádium ochorenia určuje na štvorstupňovej škále [5, 6]. Jednotlivé štádiá ochorenia podľa EADO škály sú charakterizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Pokročilým štádiám BCC, laBCC a mBCC, zodpovedajú na tejto škále stupne III a IV.

Tabuľka 3: Klasifikácia BCC podľa EADO.

Štádium		Charakteristika
Bežné BCC	I	Nízkorizikový bežný BCC
	IIA	Bežný BCC s trochu viac komplexným manažmentom z dôvodu lokácie alebo zle definovaných hraníc tumoru, rekurencie, alebo z dôvodu zlého zdravia, komorbidít, či neochoty spolupracovať pacienta.
	IIB	Vysokorizikový BCC z dôvodu vysokého počtu ložísk bežných BCC (> 10) alebo viacero komplexných BCC (> 5), alebo pri Gorlin-Goltzovom syndróme
Pokročilé BCC	IIIA	Vysokorizikový laBCC , veľké deštruktívne tumory mimo kritických, funkčne významných oblastí. Liečiteľný bez funkčného poškodenia.
	IIIB	Vysokorizikový laBCC , veľké deštruktívne tumory v kritických alebo funkčne významných oblastiach. Liečiteľný chirurgickým odstránením ale s nevyhnutným funkčným poškodením.
	IIIC	Vysokorizikový laBCC , obrovské alebo hlboko invazívne tumory zahŕňajúce aj extrakutánne tkanivo (kosti, svaly a i.). Nie je odstrániteľný chirurgicky bez ohľadu na rozsah.
mBCC	IV	Vzdialené metastázy

Zdroj: [1, 5, 6]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Medzinárodné odporúčania vychádzajú z odporúčaní ESMO (z angl. European Society for Medical Oncology, Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu) pre diagnostiku a liečbu BCC z roku 2023 [17] a spoločných európskych interdisciplinárnych usmernení EDF (z angl. European Dermatology Forum, Európske dermatologické fórum), EADO a EORTC (z angl. European Organisation for research and Treatment of Cancer, Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny) pre diagnostiku a liečbu BCC z roku 2023 [1].

Pri diagnostike BCC je prvým odporúčaným vyšetrením pre pacienta s podozrivou kožnou léziou **dermatoskopia**, ktorá je preferovaná pred vyšetrením voľným okom. Osobná dermatoskopia je preferovaná pred dermatoskopickými fotografiami. Medzi dermatoskopické kritéria pre BCC patria vetviace sa a lineárne cievy, viacnásobné erózie, ulcerácia, modrosivé hrudky rôznej veľkosti, radiálne čiary spojené so spoločnou základňou, radiálne čiary zbiehajúce sa do centrálnej bodky alebo hrudky, koncentrické hrudkovité štruktúry, biele oblasti bez štruktúry alebo viaceré agregované žlté-biele globule. Frekvencia týchto znakov je závislá na podtype BCC. Pri diferenciálnej diagnostike je pomocou dermatoskopie možné rozlíšiť BCC od melanómu, skvamocelulárneho karcinómu aj benígnych nádorov. Pre vyššiu presnosť diagnózy alebo pri nejednoznačných nádoroch sa pri diagnostike BCC môže použiť **reflexná konfokálna mikroskopia** alebo **optická koherentná tomografia**. Tieto metódy sú však často dostupné len v špecializovaných strediskách. Pri nízkorizikových typoch BCC môžu byť spomenuté neinvazívne zobrazovacie metódy dostatočné na určenie podtypu nádoru.

Biopsia a histopatologické vyšetrenie je potrebná na potvrdenie diagnózy BCC a určenie podtypu hlavne pri nejednoznačných léziách. Pri vysokorizikových BCC je histopatologická diagnostika potrebná na určenie chirurgických hraníc nádoru. Pri laBCC je na potvrdenie histopatologického subtypu odporúčané vykonať viacero biopsií. Histopatologická správa aby mala obsahovať podtyp, informácie o stave laterálnych a hĺbkových hraníc nádoru a informáciu o prítomnosti perineurálnej a angiolymfatickej invázie.

Pri pacientoch s aBCC môžu byť na základe polohy a predpokladaného rozsahu ochorenia vykonané zobrazovacie vyšetrenia. Pri podozrení na zasiahnutie mäkkých tkanív alebo perineurálne šírenie ochorenia sa odporúča **zobrazovanie magnetickou rezonanciou**. Pri podozrení na presah ochorenia do kostí je zas preferovaná **počítačová tomografia**.

Po diagnóze BCC je odporúčaná celková prehliadka kože, keďže pacienti s rakovinou kože majú zvýšené riziko vývoja ďalších kožných nádorov [1, 18].

Podľa **štandardných národných postupov** vydaných Ministerstvom zdravotníctva SR (MZ SR) z roku 2021 [9] je pri malých, superficiálnych a nodulárnych BCC (pod 1 cm) v nerizikových lokalitách možné diagnózu vykonať aj klinicky alebo pomocou neinvazívnych techník (dermatoskopia, konfokálna mikroskopia). Inak sa BCC diagnostikuje pomocou histopatologického vyšetrenia pri diagnostickej biopsii alebo po chirurgickom odstránení nádoru. Pri diferenciálnej diagnostike so skvamocelulárnym karcinómom sa používajú imunohistologické markery, ako protilátka Ber-EP4 a antigén epitelálnej membrány.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa klinických odborníkov je v klinickej praxi na Slovensku ochorenie diagnostikované dermatovenerológom, všeobecným lekárom, prípadne chirurgom alebo plastickým chirurgom. Diagnostika prebieha klinickým a dermatoskopickým vyšetrením, prípadne sa využíva exstipácia alebo probatórna biopsia nádoru a histopatologické vyšetrenie. Podľa odborníka A sa metastatické ochorenie overuje zobrazovacími metódami ako sonografia, röntgenové vyšetrenie, počítačová tomografia, magnetická rezonancia alebo pozitronová emisná tomografia.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

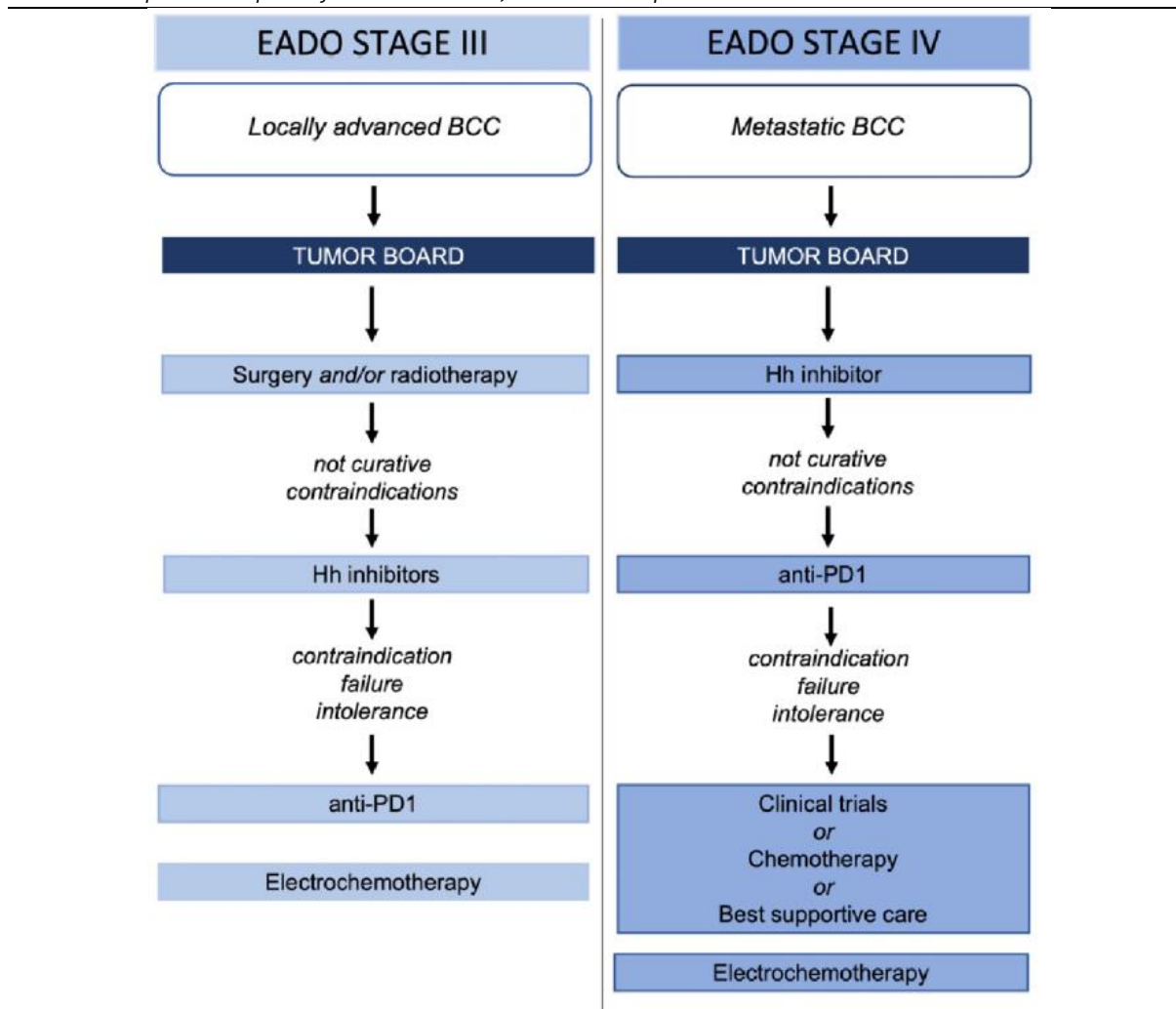
Podľa európskych odporúčaní ESMO pre diagnostiku a liečbu BCC z roku 2023 [17] je pred začatím liečby laBCC potrebná konzultácia multidisciplinárnej skupiny lekárskeho expertov, pri ktorej má byť v prvom rade stanovená zdieľaná definícia laBCC na základe individuálnych skúseností, keďže konsenzuálna definícia ešte nebola stanovená. Na základe tejto konzultácie sa zväží jedna alebo viacero z dostupných možností liečby, ktoré zahŕňajú **chirurgický zákrok, rádioterapiu alebo systémovú liečbu**.

Chirurgický zákrok je preferovanou možnosťou liečby BCC. Pri aBCC je chirurgická liečba možná len pre laBCC. Chirurgický zákrok môže byť kontraindikovaný ak sa kvôli rozsahu alebo anatomickej lokácii nádoru predpokladá nízka šanca kuratívnej resekcie, ak sa kvôli klinickému stavu pacienta alebo typu zasiahnutého tkaniva očakávajú komplikácie v rekonštruktívnej fáze alebo ak by zákrokom kvôli lokácii nádoru došlo k významnej deformácii alebo morbidite (nádory na očiach, ušiach, nose a končatinách). Chirurgické odstránenie tiež nemusí byť možné ak sa jedná o rekurentný nádor po dvoch alebo viacerých chirurgických odstráneniach, kde ďalší zákrok môže byť asociovaný s vysokým rizikom relapsu, alebo z dôvodu klinického stavu či komorbidít pacienta [17]. Podľa spoločných usmernení EDF, EADO a EORTC z roku 2023 [1] môžu pri aBCC chirurgické zákroky zohrávať úlohu pri paliatívnej liečbe (napr. pri nekontrolovateľne krvácajúcich nádoroch) alebo neoadjuvantnej liečbe po zmenšení nádoru pomocou systémovej liečby. V prípadoch, ak chirurgický zákrok nie je vhodný, možno na liečbu a BCC zvážiť rádioterapiu. Rádioterapia môže byť kontraindikovaná v prípadoch, ak na rovnakú anatomickú oblasť už bola aplikovaná, prípadne je postihnutá oblasť príliš široká. Medzi klinické kontraindikácie sa radí riziko vývoja sekundárnych nádorov alebo genodermatóza [17].

Ako systémová liečba sa na liečbu pacientov s aBCC používajú **inhibitory dráhy HH** (HHI, z angl. HH inhibitors) **vismodegib** a **sonidegib**. Vismodegib je v súčasnosti na európskej úrovni registrovaný na liečbu mBCC a laBCC [19] a sonidegib len na liečbu laBCC [20] pre pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na chirurgickú liečbu alebo rádioterapiu [1, 17]. Pri používaní HHI sú bežné pravidelné prerušenia liečby v trvaní maximálne 3 – 4 týždňov z dôvodu obmedzenia závažnosti a trvania nežiaducich udalostí spojených s liečbou [1]. Liečba HHI môže byť použitá v kombinácii s rádioterapiou. Pri pacientoch s laBCC a mBCC, pre ktorých liečba HHI nie je vhodná alebo pri tejto liečbe progredovali sa ako následná možnosť systémovej liečby odporúča imunoterapia protilátkou proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1, z angl. Programmed cell death 1) **cemiplimabom**.

V prípade nedostupnosti alebo neúčinnosti cemiplimabu sa v druhej, resp. tretej línii liečby aBCC odporúča zvážiť **chemoterapiu**, prípadne v kombinácii s rádioterapiou. Dôkazy podporujúce použitie systémovej chemoterapie pre aBCC sú však založené len na obmedzených jednotlivých kazuistikách a štúdiách sérií kazuistik, pričom hlásené miery odpovedí nie sú vyššie ako 30 % s trvaním odpovede najviac 2 – 3 mesiace [1, 17]. Ako najlepšia podporná starostlivosť (BSC, z angl. best supportive care) sa pri liečbe aBCC odporúča paliatívna liečba zameraná na zmiernenie bolesti, zápachu alebo krvácania. Podľa odporúčaní EDF, EADO a EORTC môže pri liečbe laBCC pomôcť tiež elektrochemoterapia [1]. Odporúčaný liečebný postup podľa klasifikácie EADO pre laBCC a mBCC zhrňa Obrázok 1.

Obrázok 1: Odporúčanie spoločných usmernení EDF, EADO a EORTC pre liečbu laBCC a mBCC.



Zdroj: [1]

Štandardné postupy MZ SR z roku 2021 nasledujú medzinárodné odporúčania [9]. Manažment pacienta s aBCC musí byť starostlivo naplánovaný multidisciplinárnym tímom zameraným na liečbu BCC zloženým z dermatovenerológov, chirurgov, radiačných a klinických onkológov, chirurgov hlavy a krku a plastických chirurgov. Liečba vysokorizikových aBCC podľa štandardných postupov často pozostáva z kombinácie chirurgických zákrokov, rádioterapie a systémovej liečby. Na systémovú liečbu laBCC a mBCC u dospelých pacientov nevhodných na chirurgickú liečbu alebo rádioterapiu sa v prvej línii odporúča HHI vismodegib. Štandardné postupy spomínajú na liečbu BCC aj imunoterapiu inhibítormi PD-1, pembrolizumabom a nivolumabom. Tieto liečivá však nie sú podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) registrované na liečbu BCC [21, 22]. Ako posledná liečebná lúnia pre pacientov s laBCC a mBCC, ktorí progredovali po liečbe HHI sa pripúšťa chemoterapia.

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Za účelom získať informácie o využívaní a percentuálnom zastúpení liečebných režimov v liečbe pacientov s aBCC v druhej farmakologickej línii držiteľ registrácie (DR) vykonal kvalitatívny prieskum, v rámci ktorého odborníci uviedli spôsoby manažmentu ochorenia v klinickej praxi [23]. Podľa respondentov prieskumu sa ako aktuálna liečba u ■ % pacientov v druhej línii liečby laBCC a mBCC používa BSC. Zloženie BSC ako aj percentuálny podiel dospelých pacientov s laBCC alebo mBCC uvádza Tabuľka 4. Podľa výsledkov prieskumu sa na Slovensku chemoterapia na liečbu aBCC nevyužíva, kvôli nízkej miere odpovede na liečbu a vysokej toxicite týchto režimov.

Tabuľka 4: Zloženie BSC u dospelých pacientov s laBCC a mBCC podľa prieskumu DR.

Najlepšia podporná starostlivosť	Podiel pacientov
Lokálne ošetrovanie (kyselina fusidová, neomycín/bacitracín, fluóruracil a imichimod a iné lokálne ošetrovacie gély a pomôcky pre otvorené nádory)	■
Analgetiká	■
Analgetiká - morfín	■
Analgetiká - fentanyl	■
Paliatívna rádioterapia	■
Výživové doplnky	■
Transfúzie pri anémii	■

Zdroj:[23]

Podľa odborníka A sa v slovenskej klinickej praxi pri liečbe BCC v prípade operovateľných nádorov využíva chirurgický zákrok. V prípade neoperovateľných nádorov sa využíva externá rádioterapia alebo brachyterapia. Odborníci sa zhodli, že ako systémová terapia laBCC a mBCC sa využívajú HHI. V predmetnej línii ochorenia (inoperabilné nádory, po liečbe HHI) nie je podľa odborníka A k dispozícii ďalšia lúnia systémovej liečby okrem konvenčnej chemoterapie a paliatívnej liečby.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Cemiplimab (CEM)

Liečivo CEM v lieku Libtayo je humanizovaná monoklonálna protilátka triedy imunoglobulínov G4 (IgG4) proti receptoru PD-1. Receptor PD-1 je exprimovaný na povrchu T-buniek a je negatívnym regulátorom ich aktivity. Väzba CEM na PD-1 blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2. Ligandy PD-L1 a PD-L2 sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru a pri väzbe na PD-1 inhibujú funkcie T-buniek ako je proliferácia, sekrécia cytokínov a cytotoxická aktivita. CEM zabraňuje tejto interakcii, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí [24].

Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút. Podľa SPC lieku Libtayo liečba môže pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity [24]. DR v žiadosti uvažuje dávkovanie v súlade s SPC.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Libtayo bol registrovaný na európskej úrovni 28.6.2019 [25]. Výbor Európskej liekovej agentúry (EMA, z angl. European Medicines Agency) pre lieky na humánne použitie (CHMP, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) odporučil jeho použitie u dospelých pacientov s laBCC alebo mBCC, u ktorých sa ochorenie zhoršilo alebo ktorí netolerujú HHI dňa 20.5.2021 [26].

Liek nemá orphan dezignáciu – liek nie je určený na liečbu ojedinelého ochorenia [27].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Libtayo [24]:

- 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

- 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).
- 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 chemoradiáciu, 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 chemoradiáciu, alebo
- metastatický NSCLC.
- 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 na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný. DR v minulosti žiadal o kategorizáciu tohto lieku v 07/2020 v indikácii metastatického alebo lokálne pokročilého skvamocelulárneho karcinómu kože. MZ SR rozhodlo nezaraďiť liek Libtayo do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) [28]. DR voči tomuto rozhodnutiu podal námietku z dôvodu nedostatočného odôvodnenia rozhodnutia, čo bolo podľa DR v rozpore s § 81 ods. 2 zákona č. 363/2011 Z. z. MZ SR tejto námietke vyhovel [29]. Druhýkrát DR žiadal o kategorizáciu v rovnakej indikácii v 07/2021. MZ SR opäť rozhodlo nezaraďiť liek Libtayo do ZKL, z dôvodu nesplnenia farmako-ekonomických kritérií [28].

Liek nie je bežne hradený nad rámec kategorizácie [30, 31, 32].

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

Anglicko

Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) liek Libtayo v predmetnej indikácii nehodnotil ani v súčasnosti nehodnotí.

Česko

Liek Libtayo nie je v predmetnej indikácii v ČR hradený [33]. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v minulosti v predmetnej indikácii liek Libtayo hodnotil. V hodnotiacej správe vydanéj 25.3.2022 SÚKL navrhol žiadosť DR zamietnuť. Dostupnú klinickú evidenciu predloženú DR považoval za nezrelú a neistú a nedostatočnú pre stanovenie veľkosti klinického prínosu CEM v predmetnej indikácii napriek tomu, že si uvedomoval neuspokojenú liečebnú potrebu. Z dôvodu nedostatočne preukázaného prínosu lieku Libtayo považoval SÚKL v zmysle legislatívy ČR hodnotenie nákladovej efektivity za bezpredmetné.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie lieku Libtayo, koncentrát na infúzny roztok 1 x 7 ml/350 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ %. oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární odvodenéj z úradne určenej ceny lieku vo výške 4106,06 €. DR navrhuje spôsob úhrady lieku A (liek, ktorému je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia (VZPP)).

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať onkológom, dermatológom alebo rádiológom v monoterapii u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom, ktorí progredovali na liečbe inhibítormi dráhy hedgehog (HHI, hedgehog pathway inhibitor) alebo netolerujú HHI.

Maximálna dĺžka hradenej liečby je 93 týždňov.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: DER, ONK, RAT (dermatológ, onkológ, rádiológ)“

Navrhované znenie IO je zúžené v porovnaní s indikáciou uvedenou v SPC, keďže stanovuje maximálnu dĺžku hradenej liečby na 93 týždňov.

Podľa klinických odborníkov nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor BSC, v súlade s DR. DR vo svojej žiadosti navrhuje ako komparátor BSC v zložení uvedenom v tabuľke vyššie (Tabuľka 4). Podrobná diskusia k výberu komparátorov je uvedená nižšie.

BSC

BSC pri liečbe aBCC sa zameriava na paliatívnu liečbu za cieľom zvýšiť kvalitu života súvisiacu so zdravotným stavom (HRQoL, z angl. health-related quality of life). Súčasťou BSC sú analgetiká na zmiernenie chronickej bolesti. V závislosti na intenzite bolesti môže byť použitý **paracetamol**, nesteroidné antiflogistiká alebo v prípade ťažkej bolesti opioidy [1]. Opioidy sú trieda prírodných, syntetických a semi-syntetických alkaloidov, ktoré sa viažu na transmembránové opioidné receptory spriahnuté s G-proteínmi, predovšetkým v bunkách hypotalamu, limbického systému alebo v bazálnych gangliách. Väzbou na tieto receptory opioidy stimulujú dopaminergné obvody v mozgu, čo spôsobuje analgetický, sedatívny a euforický efekt [34]. Podľa prieskumu DR [23] sa v slovenskej klinickej praxi ako súčasť BSC pri liečbe aBCC u ■■■ % pacientov používajú opioidy **morfín a fentanyl**. Pre morfín DR predpokladá dávkovanie v súlade s SPC, teda 10-30 mg každých 12 hodín [35]. Pri dávkovaní fentanylu DR predpokladá dávku 100 µg denne, čo zodpovedá úvodnej dávke podľa SPC [2, 36]. Pri ostatných liečivách označených ako analgetiká DR predpokladá, že nie sú uhrádzané z VZP [2]. Na potlačenie bolesti sa ako súčasť BSC používa aj paliatívna rádioterapia. Ostatné liečivá ktoré prieskum DR identifikoval ako súčasť BSC sú zamerané primárne na povrchové ošetrenie nádoru, zabránenie bakteriálnej infekcii, prevenciu macerácie tkaniva dôsledkom nádorového exsudátu alebo potlačenie zápachu [1]. Pri **kyseline fusidovej** predpokladá DR aplikáciu lokálne 2-3-krát denne, zvyčajne počas 7 dní, pri **neomycíne/bacitracíne** lokálne 1-3-krát denne, zvyčajne počas 7 dní, pri **fluórouracile** lokálne 1-2 krát denne, zvyčajne tri až štyri týždne a pri **imichimode** lokálne 5 krát týždenne po dobu 6 týždňov.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S výberom komparátorov navrhnutým DR súhlasíme. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Súhlasíme s výberom BSC ako komparátor ako aj s jeho zložením, ktoré predložil DR.
- Akceptujeme kvalitatívny prieskum o manažmente a liečbe pacientov aBCC v slovenskej klinickej praxi predložený DR ako zdroj dát o liečbe týchto pacientov. V dátach Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov [37] nevystupuje BCC ako samostatná diagnóza, ale pod MKCH-10 kódom C44,-, ktorý zahŕňa ja iné NMSC. V národných registroch v SR navyše nie sú publikované percentuálne podiely prevalentných pacientov podľa klinických štádií. Z týchto dôvodov neboli dostupné iné zdroje údajov o manažmente a liečbe aBCC u pacientov, ktorí progredovali na liečbe HHI, alebo pre nich táto liečba nie je vhodná.

- BSC je v prípade nedostupnosti PD-1 inhibítorov v druhej línii liečby aBCC po HHI odporúčaná aj podľa medzinárodných usmernení [1]. Chemoterapia, ktorá môže byť v tomto prípade tiež odporúčaná, sa podľa prieskumu DR na Slovensku nepoužíva [23].
- Podľa údajov NCZI o spotrebe liekov za rok 2022 [37] nie sú iné PD-1 inhibítory (pembrolizumab a nivolumab) používané off-label v predmetnej indikácii, ani nie sú hrazené nad rámec VZP [30, 31, 32].
- Závery z Delphi panelu európskych odborníkov tiež potvrdzujú, že v súčasnosti neexistuje štandard liečby pacientov v druhej línii aBCC a preferenčne sa využíva BSC [38].
- Z vyjadrení klinických odborníkov vyplýva, že v línii liečby aBCC, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, v súčasnosti neexistuje iná možnosť liečby okrem konvenčnej chemoterapie alebo paliatívnej starostlivosti, ktorú reprezentuje BSC.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory **chemoterapiu, elektrochemoterapiu a iné inhibítory PD-1 (pembrolizumab a nivolumab)** z dôvodu nevyužívania v klinickej praxi na Slovensku.

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

CEM nepreukázal prínos voči BSC v populácii dospelých pacientov s aBCC. DR nepredložil relevantné porovnanie CEM voči BSC.

Z dôvodu absencie dostatočných komparatívnych dôkazov o účinnosti a bezpečnosti nie je možné stanoviť prínos CEM voči BSC. Pacienti s aBCC užívajúci CEM boli sledovaní v jednoramennej, nekontrolovanej, otvorenej štúdii EMPOWER-BCC-1. Vo svojej žiadosti DR primárne dokazoval účinnosť CEM porovnaním so skupinou pacientov z tejto štúdie, ktorí neodpovedali na liečbu CEM a prešli na liečbu BSC. Jediné komparatívne údaje, ktoré DR predložil bolo naivné porovnanie v ukazovateli celkového prežívania (OS, z angl. overall survival) s pacientmi na BSC zo štúdie Cowey et al. 2022. Toto nepriame porovnanie má extrémne nízku validitu a nie je na jeho základe možné vyvodiť závery o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti, preto jeho výsledky nereportujeme.

Štúdia EMPOWER-BCC-1 nespĺňa kritériá definované v PICO, keďže ide o jednoramennú štúdiu, ktorá neobsahuje porovnanie s komparátorom BSC. Prístup zvolený DR, teda porovnanie skupín pacientov, ktorí podľa DR odpovedali a neodpovedali na liečbu nepovažujeme za legitímny spôsob porovnania účinnosti a bezpečnosti voči komparátoru. Český SÚKL sa v hodnotení lieku Libtayo v indikácii aBCC taktiež vyjadril, že analýzu non-respondérov z toho istého ramena nepovažuje za pravú kontrolu.

Naivné porovnanie so štúdiou Cowey et al. 2022 nepovažujeme za použiteľné na preukázanie prínosu CEM z dôvodu extrémne nízkej validity. Štúdia Cowey et al. 2022 je retrospektívna kohortová štúdia, čo v spojení s naivným porovnaním predstavuje veľmi nízku úroveň klinického dôkazu. Zo štúdie Cowey et al. 2022 je pre nepriame porovnanie relevantná len skupina 15 pacientov na liečbe BSC po predchádzajúcej liečbe HHI. Vnímame extrémnu neistotu v hodnovernosti výsledkov štúdie Cowey et al. 2022 z dôvodu extrémne nízkej kvality klinických dát, keďže počas sledovaného obdobia došlo v sledovanom ukazovateli OS len k piatim udalostiam. Výsledky naivného porovnania sú tiež skreslené vyšším vekom a horším výkonnostným stavom pacientov v štúdii Cowey et al. 2022 oproti štúdii EMPOWER-BCC-1.

V odpovedi na výzvu DR uviedol, že predložený farmako-ekonomický model obsahuje aj alternatívny scenár založený na nepriamom porovnaní CEM s kohortou pacientov s aBCC, ktorí progredovali v štúdii skúmajúcej účinnosť HHI vismodegibu. Model však tieto dáta neobsahoval a neboli poskytnuté ani v rámci príloh k odpovedi na výzvu.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli klinické štúdie ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 2 alebo 3 u dospelých pacientov s laBCC alebo mBCC, ktorým bol podávaný CEM. Zahrnuté boli aj jednoramenné štúdie, keďže kontrolované štúdie s komparátorom alebo placebom neboli dostupné. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (Tabuľka 5); je to zároveň štúdia, ktorou DR dokazuje účinnosť lieku Libtayo v žiadosti a farmako-ekonomickom rozbere (FER).

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03132636	EMPOWER-BCC-1	CEM	n/a	138	ukončená

CEM – cemiplimab

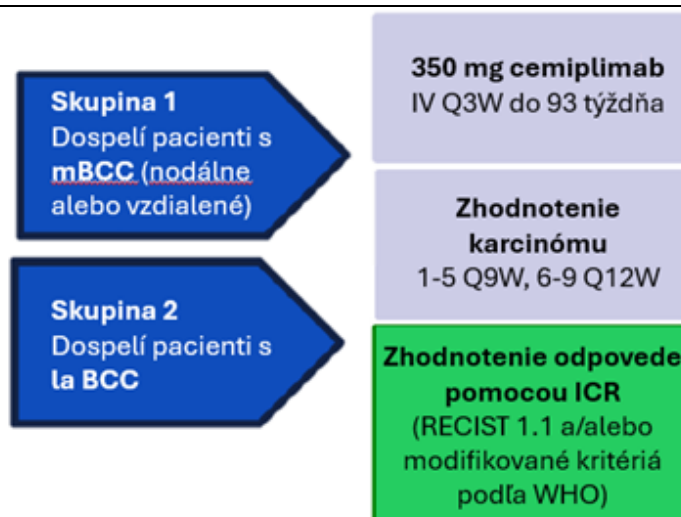
Zdroj: [39, 40, 41]

Prostredníctvom výzvy bol DR vyzvaný na doplnenie komparatívnych výsledkov účinnosti voči komparátoru BSC z klinickej štúdie alebo nepriameho porovnania. DR toto porovnanie nedodal. DR v rámci odpovede na výzvu uviedol, že porovnanie účinnosti a bezpečnosti CEM predložil v podobe alternatívnych scenárov farmako-ekonomického modelu (FEM). V prvom alternatívnom scenári malo ísť o nepriame porovnanie s historickým kontrolným ramenom pacientov, ktorí progredovali v klinických štúdiách HHI. FEM však tieto dáta neobsahoval a neboli poskytnuté ani v rámci príloh k odpovedi na výzvu. Druhý alternatívny scenár je založený na naivnom porovnaní s retrospektívnou kohortovou štúdiou na 15 pacientoch po predchádzajúcej liečbe HHI opísanej v publikácii Cowey et al. 2022 [42]. Údaje z tejto štúdie boli poskytnuté len ako Kaplan-Meierove (KM) dáta všeobecného prežívania (OS, z angl. overall survival) vo FEM.

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Klinická štúdia EMPOWER-BCC-1 je nerandomizovaná, nekontrolovaná, multicentrická otvorená štúdia fázy 2 na dospelých pacientoch s laBCC a mBCC, ktorí progredovali na liečbe HHI alebo netolerovali liečbu HHI. Všetkým pacientom v štúdii bolo po skriningovom období (najviac 28 dní) podávaných 350 mg CEM vo forme intravenózne infúzie každé tri týždne (Q3W) po plánované liečebné obdobie 93 týždňov. Pacienti dostávali liečbu do konca 93-týždňového obdobia liečby, dosiahnutia potvrdenej kompletnej odpovede, progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo odvolania súhlasu. Pacienti s potvrdenou úplnou odpoveďou sa po minimálne 48 týždňoch liečby mohli rozhodnúť ukončiť liečbu a naďalej pokračovať vo všetkých relevantných hodnoteniach štúdie. Vyhodnotenie odpovede nádoru na liečbu CEM bolo v priebehu štúdie vykonané 9-krát, každých 9 týždňov pre prvých päť hodnotení (Q9W) a následne každých 12 týždňov (Q12W). Pacienti v štúdii boli rozdelení do dvoch skupín. Skupina 1 zahŕňala pacientov s mBCC a skupina 2 zahŕňala pacientov s laBCC. Dizajn štúdie EMPOWER-BCC-1 znázorňuje Obrázok 2.

Obrázok 2: Dizajn štúdie EMPOWER-BCC-2



Zdroj: [2]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [39, 40, 41]

OS je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od začiatku liečby po smrť z akejkoľvek príčiny a sekundárny ukazovateľ štúdie.

Morbidita [39, 40, 41]

ORR (z angl. objective rate response, objektívna miera odpovede) stanovená nezávislým centrálnym hodnotiteľom (ICR, z angl. independent central review) bola primárnym ukazovateľom štúdie EMPOWER-BCC-1. ORR je definovaná ako percento pacientov, ktorých najlepšia celková odpoveď na liečbu CEM bola **úplná odpoveď (CR, z angl. complete response)** alebo **čiastočná odpoveď (PR, z angl. partial response)** definované pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (z angl. response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). CR bola definovaná ako vymiznutie všetkých nádorových ložísk a redukcia dĺžky krátkej osy patologických lymfatických uzlín pod 1 cm. PR bola definovaná ako aspoň 30 % pokles súčtu priemerov nádorových ložísk oproti východiskovému stavu. Sekundárnym ukazovateľom v štúdii bola ORR podľa hodnotenia investigátora.

PFS (z angl. progression free survival) je prežívanie pacientov bez progresie definované ako čas od začiatku liečby po rekurenciu ochorenia, progresiu ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny. PFS podľa ICR alebo hodnotenia investigátora boli sekundárne ukazovatele štúdie.

Kvalita života [2, 39]

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.

Skindex-16 je dotazník obsahujúci 16 otázok týkajúcich sa kvality života pacientov s rakovinou. Pacienti v otázkach hodnotia svoj stav na 7-bodovej škále od 0 do 6 (0 – nikdy ma netrápilo, 6 – stále ma trápi) v troch doménach týkajúcich sa symptómov, emocionálneho zdravia a funkčného zdravia. Skóre z dotazníkov sa násobí faktorom 16,667, čím sa dosiahne transformácia odpovedí na lineárnu škálu od 0 do 100 pre každú doménu. Negatívna zmena od východiskového stavu značí zlepšenie stavu pacienta.

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je standardizovaný 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 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. Pre účely modelovania nákladovej užitočnosti boli hodnoty z dotazníka EORTC QLQ-C30 prevedené na EQ-5D-5L podľa Longworthovho mapovacieho algoritmu [2, 43]

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [39, 44]

Do štúdie boli zaradení dospelí (≥ 18 rokov) pacienti s histologicky potvrdenou diagnózou laBCC a mBCC, ktorí progredovali na liečbe HHI, netolerovali liečbu HHI alebo sa im ochorenie nezlepšilo po 9 mesiacoch liečby HHI. Netolerovanie liečby HHI bolo definované výskytom akejkoľvek nežiaducej udalosti 3. alebo 4. stupňa súvisiacej s liečbou HHI alebo výskytom ktorejkoľvek z nasledujúcich udalostí súvisiacich s liečbou HHI u pacientov s aspoň 3-mesačnou expozíciou liečbe HHI (bez prestávok v liečbe): svalové kŕče alebo myalgie 2. stupňa; dysgeúzia alebo anorexia 2. stupňa, ak sú sprevádzané stratou hmotnosti minimálne 1. stupňa; nevoľnosť alebo hnačka 2. stupňa napriek medikamentóznej liečbe. Pacienti museli mať aspoň jednu nádorovú léziu merateľnú podľa RECIST 1.1 kritérií v skupine 1 (mBCC) alebo na základe digitálnej lekárskej fotografie v skupine 2 (laBCC). Výkonnostný stav pacientov podľa ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, Východná kooperatívna onkologická skupina) musel byť ≤ 1 . Zaradení pacienti museli mať predpokladanú dĺžku života viac ako 12 týždňov. Pacienti v skupine 2 nesmeli byť kandidáti na rádioterapiu alebo chirurgickú liečbu.

Do štúdie neboli zaradení pacienti s prebiehajúcim alebo nedávnym (posledných 5 rokov) autoimunitným ochorením, pacienti v minulosti liečení PD-1/PD-L1 inhibítorom, pacienti liečení imunomodulačnými látkami a imunosupresívnymi dávkami kortikosteroidov (> 10 mg prednizónu) v priebehu 28 dní pred podaním CEM. Nezaradení boli aj pacienti s neliečenými metastázami v mozgu, ktoré bolo možné považovať za aktívne, pacienti s aktívnymi infekciami vyžadujúcimi liečbu a pacienti s akútnymi alebo chronickými psychiatrickými problémami. Medzi ďalšie exklúzne kritériá patrila anamnéza pneumonitídy počas posledných 5 rokov, iná ako rádioterapeutická liečba rakoviny počas 30 dní pred liečbou CEM, súbežné iné malígne ochorenia (okrem tých so zanedbateľným rizikom metastáz alebo smrti), anamnéza transplantácia solídneho orgánu a zdokumentovaná anamnéza alergickej reakcie alebo hypersenzitivity na liečbu protilátkami.

Opis populácie zo štúdií [2, 40, 41]

Priemerný vek pacientov v štúdií EMPOWER-BCC-1 bol 67,0 rokov a 57,9 % pacientov bolo vo veku 65 rokov a viac. Zastúpenie mužov bolo 68,1 %. Zo všetkých pacientov v štúdií bolo 63,0 % vo výkonnostnom stave ECOG 0. Z dôvodu progresie ochorenia na liečbe HHI ukončilo liečbu HHI 73,2 % pacientov, z dôvodu intolerancie HHI 36,2 % a z dôvodu nezlepšeného stavu po 9 mesiacoch liečby HHI 10,4 % pacientov. Suma je vyššia ako 100 %, keďže niektorí pacienti mali viac ako jeden dôvod na ukončenie liečby.

V skupine 1 (pacienti s mBCC) bolo zaradených 54 účastníkov (39,1 %). Priemerný vek v tejto skupine bol 63,8 rokov a 50,0 % pacientov bolo vo veku 65 rokov a viac. Zastúpenie mužov bolo 70,4 %. V skupine 1 bolo vo výkonnostnom stave ECOG 0 66,7 % pacientov. Z dôvodu progresie ochorenia na liečbe HHI ukončilo v skupine 1 liečbu HHI 75,9 % pacientov, z dôvodu intolerancie HHI 33,3 % a z dôvodu nezlepšeného stavu po 9 mesiacoch liečby HHI 12,9 % pacientov.

V skupine 2 (pacienti s laBCC) bolo zaradených 84 účastníkov (60,9 %). Priemerný vek v tejto skupine bol 69,1 rokov a 63,1 % pacientov bolo vo veku 65 rokov a viac. Zastúpenie mužov bolo 66,7 %. V skupine 2 bolo 60,7 % pacientov vo výkonnostnom stave ECOG 0. Z dôvodu progresie ochorenia na liečbe HHI ukončilo v skupine 2 liečbu HHI 71,4 % pacientov, z dôvodu intolerancie HHI 38,1 % a z dôvodu nezlepšeného stavu po 9 mesiacoch liečby HHI 8,3 % pacientov.

4.2.4 Čas analýzy dát

V rámci klinickej štúdie EMPOWER-BCC-1 boli zvlášť analyzované dáta pre skupinu pacientov s mBCC (skupina 1) a laBCC (skupina 2) [2]. Na základe toho sa líšia aj dátumy data cut-off (DCO) primárnej a finálnej analýzy oboch skupín. Načasovanie primárnej analýzy dát bolo vopred špecifikované tak, aby všetci pacienti s odpoveďou na liečbu boli sledovaní aspoň 6 mesiacov. Podľa protokolu štúdie [44] mal posledný pacient vstupujúci do štúdie 27 týždňov na vyvolanie odpovede na liečbu a následne 30 týždňov na pozorovanie trvania odpovede. Termín primárneho DCO bol teda plánovaný 57 týždňov po prvej dávke liečby posledného pacienta. V rámci analýzy dát boli sledované všetky ukazovatele účinnosti.

V termíne DCO 17.02.2020 bola vykonaná primárna analýza skupiny 2 a čiastková analýza skupiny 1. Medián dĺžky obdobia sledovania bol 15,1 mesiaca (rozsah 0,5 – 25,1) pre pacientov s laBCC, 9,5 mesiaca (rozsah 1,5 – 27,2) pre pacientov s mBCC a 13,3 mesiaca (rozsah 0,5 – 27,2) pre všetkých pacientov s aBCC [2, 40]. Primárna analýza skupiny 1 a finálna analýza skupiny 2 bola vykonaná s DCO 20.05.2021. Medián dĺžky obdobia sledovania bol 15,9 mesiaca (rozsah 0,5 – 39,7) pre pacientov s laBCC a 8,4 mesiaca (rozsah 1,5 – 36,2) pre pacientov s mBCC.

Pri poslednom DCO 20.06.2023 bola vykonaná finálna analýza pre pacientov v skupine 1, medián dĺžky sledovania v tejto skupine bol 8,4 mesiaca [41]. V odpovedi na výzvu DR doplnil, že rozsah sledovania v skupine 1 pri tomto DCO bol 4 – 21 mesiacov. Zmenou rozsahu oproti predchádzajúcemu DCO DR odôvodňuje nezmenený medián sledovania. V skupine 2 bol medián oproti predchádzajúcemu DCO rovnako nezmenený, 15,9 mesiaca.

Neverejné údaje z čiastkovej analýzy skupiny 1 (DCO 17.02.2020), údaje o skupinách 1 a 2 z DCO 20.05.2021 a údaje o skupine 2 z DCO 20.06.2023 boli dodané DR v rámci odpovede na výzvu. Reportované údaje o dĺžke sledovania pre pri DCO 20.05.2021 a 20.06.2023 však nekorešpondujú s dodanými KM dátami.

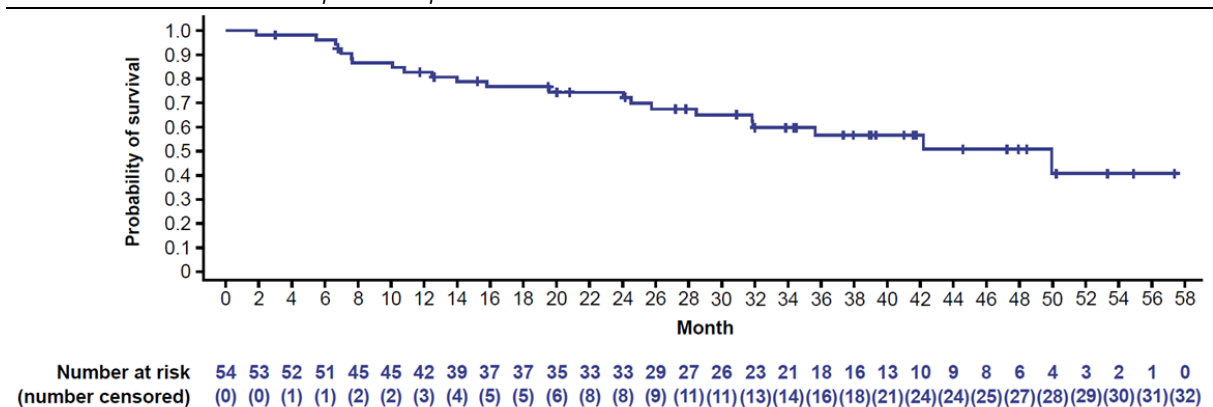
4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [2, 39,40]

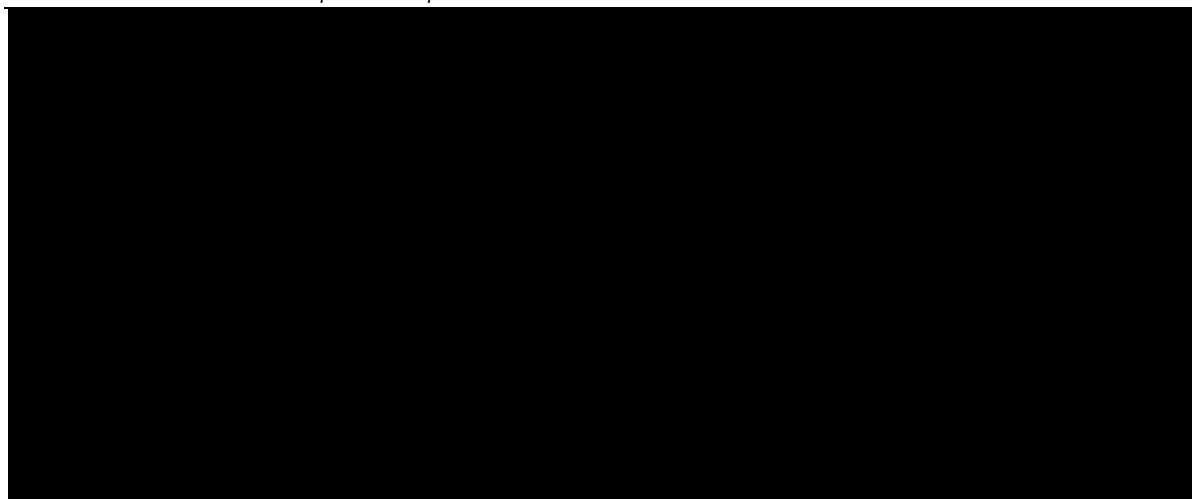
Výsledky dátových analýz OS sú z populácie pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat). Pri DCO finálnej analýzy bol medián OS pacientov s mBCC v štúdiu EMPOWER-BCC-1 49,9 mesiaca (95 % CI: 28,4 – NA). Medián OS pre pacientov s laBCC nebol pri finálnej analýze dosiahnutý. KM krivky finálnej analýzy (06/2023) OS pre pacientov s mBCC znázorňuje Obrázok 3 a pre pacientov s laBCC Obrázok 4.

Obrázok 3: KM krivka celkového prežívania pacientov s mBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1



Zdroj: [45]

Obrázok 4: KM krivka celkového prežívania pacientov s laBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1



Zdroj: [46]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

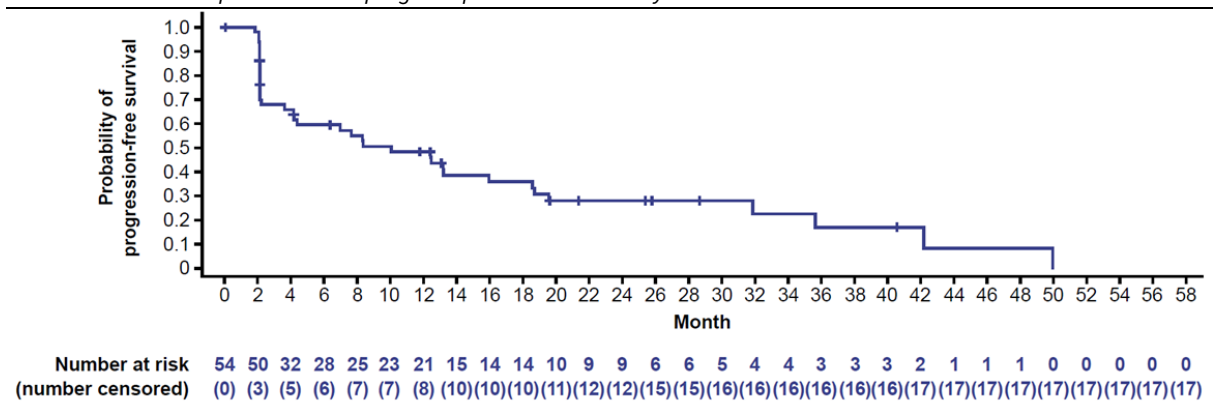
Objektívna miera odpovede (ORR)

K DCO termínu 06/2023 bola ORR podľa ICR zaznamenaná u [redacted] % pacientov s mBCC (95 % CI: [redacted]), pričom CR vykazovalo [redacted] % (95 % CI: [redacted]) pacientov a PR vykazovalo [redacted] % pacientov. U pacientov s laBCC bola ORR pozorovaná v [redacted] % prípadov (95 % CI: [redacted]), [redacted] % pacientov vykazovalo CR (95 % CI: [redacted]) a [redacted] % vykazovalo PR.

Prežívanie bez progresie (PFS) [2, 39,40]

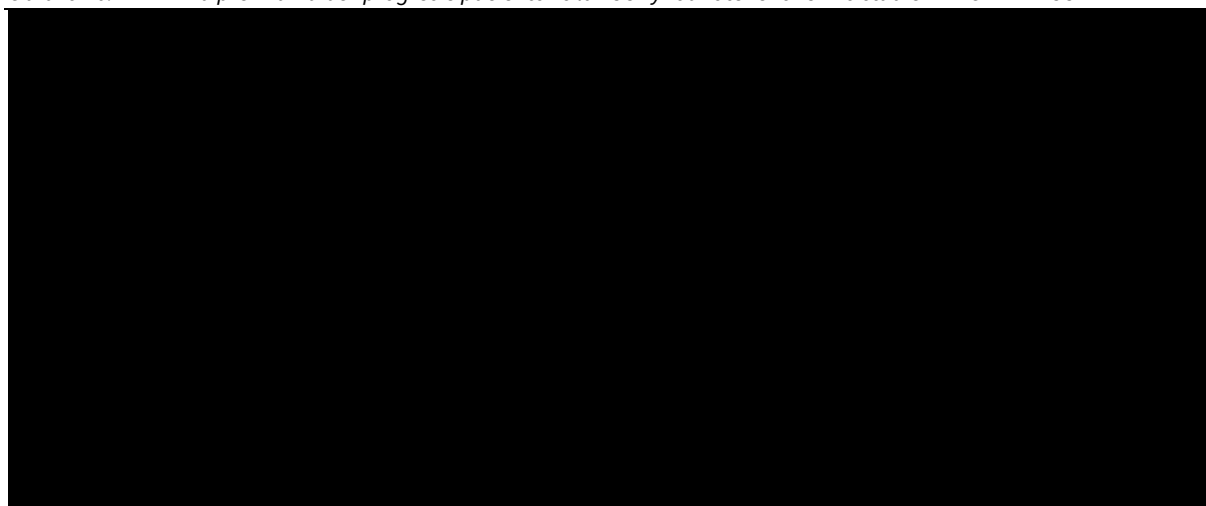
Pri analýze pacientov s laBCC pri DCO 06/2023 bol pri mediáne dĺžky sledovania 15,9 mesiaci odhadovaný medián PFS [redacted] mesiaca (95 % CI: [redacted]). Medián PFS pacientov s mBCC pri finálnej analýze (DCO 06/2023) bol 10,1 mesiaca (95 % CI: 4,2 – 15,9) pri mediálnej dĺžky sledovania 8,4 mesiaca. KM krivky finálnej analýzy (06/2023) OS pre pacientov s mBCC znázorňuje Obrázok 5 a pacientov s laBCC Obrázok 6.

Obrázok 5: KM krivka prežívania bez progresie pacientov s mBCC vyhodnoteného ICR zo štúdie EMPOWER-BCC-1



Zdroj: [45]

Obrázok 6: KM krivka prežívania bez progresie pacientov s laBCC vyhodnoteného ICR zo štúdie EMPOWER-BCC-1



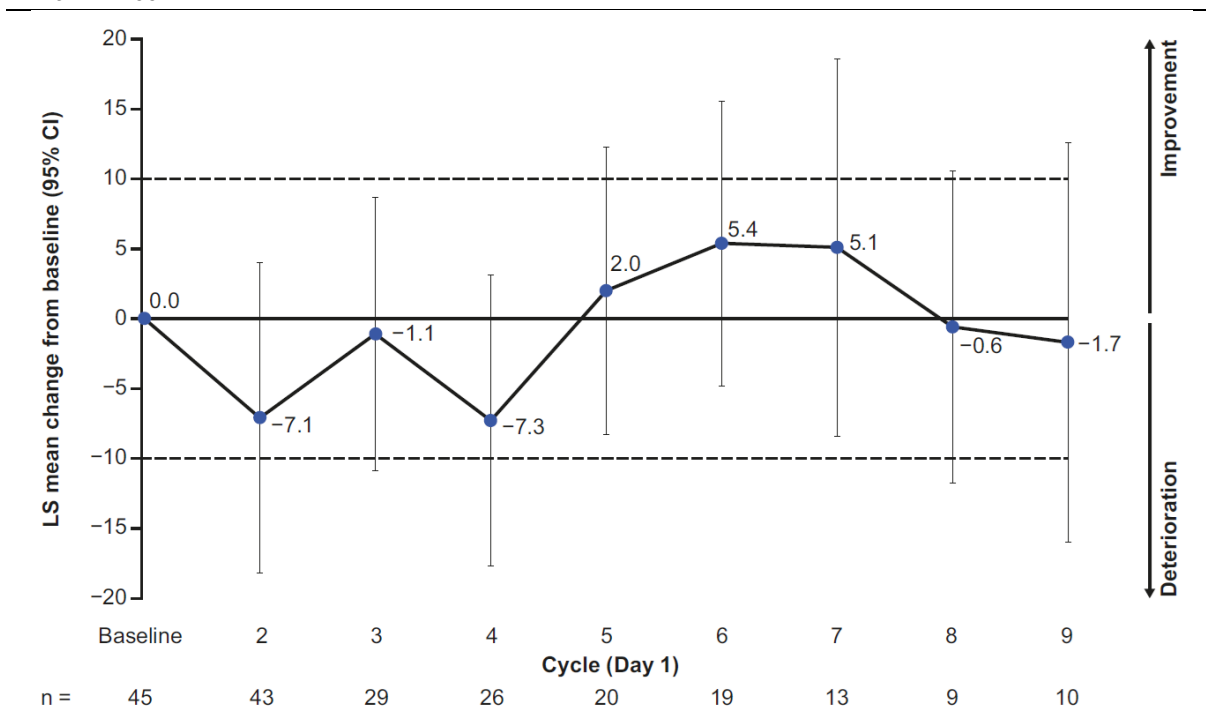
Zdroj: [46]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 [47, 48]

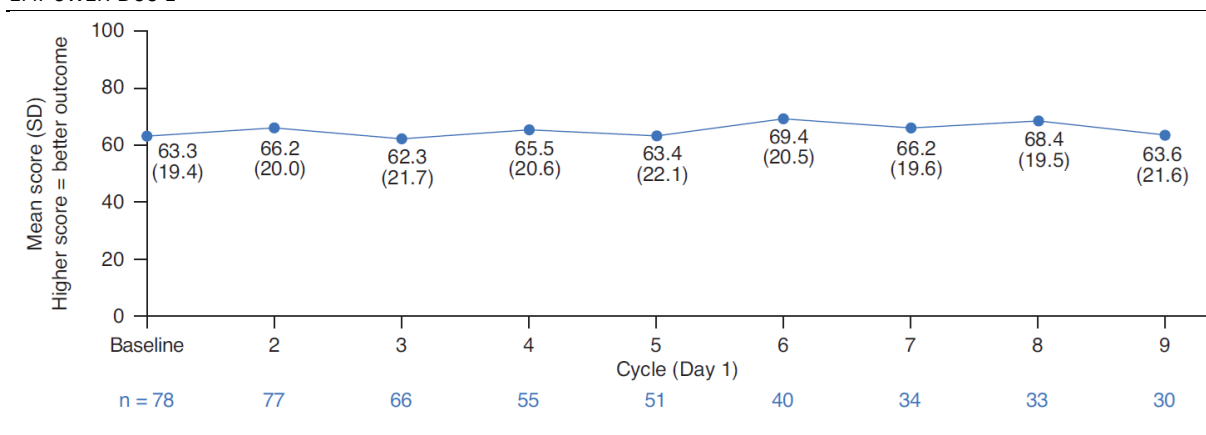
Pacienti v štúdiu EMPOWER-BCC-1 vyplňali dotazník EORTC-QLQ-C30 na začiatku štúdie a v prvý deň každého hodnotiaceho cyklu (Obrázok 2). Údaje pacientov, ktorí vyplnili dotazník aspoň raz po začatí liečby boli analyzované pomocou zmiešaného modelu opakovaných meraní (MMRM, z angl. mixed model for repeated measurements). Pacienti s mBCC aj laBCC reportovali v základnom stave strednú až vysokú kvalitu funkčného zdravia a nízku záťaž príznakmi ochorenia v porovnaní s priemernými hodnotami rakovinových pacientov. V priebehu celej štúdie mali pacienti s mBCC stabilné skóre naprieč všetkými doménami dotazníka, neboli pozorované žiadne zmeny od východiskovej hodnoty, ktoré by boli klinicky alebo štatisticky významné. Pri pacientoch s laBCC bolo na konci štúdie pozorované štatisticky aj klinicky významné zhoršenie o 12 bodov (95% CI: 4,3 – 19,6) oproti východiskovému stavu len v ukazovateli únavy. V analýze respondérov reportovala väčšina pacientov v oboch skupinách žiadnu zmenu alebo klinicky významné zlepšenie stavu počas celého priebehu štúdie. Vývoj kvality života v priebehu štúdie na škále celkového zdravia (GHS, z angl. global health status)/kvality života (QoL, z angl. quality of life) zhŕňa Obrázok 7 pre skupinu mBCC a Obrázok 8 pre skupinu laBCC. Výsledky kvality života z dotazníka EORTC-QLQ-C30 boli prevedené na EQ-5D-3L podľa Longworthovho mapovacieho algoritmu a *crosswalk* metódou prevedené na EQ-5D-5L [2, 43].

Obrázok 7: Výsledky kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 na škále GHS/QoL pre pacientov s mBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1



Zdroj:[48]

Obrázok 8: Výsledky kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 na škále GHS/QoL pre pacientov s laBCC zo štúdie EMPOWER-BCC-1



Zdroj: [47]

Kvalita života na základe dotazníka Skindex-16 [47, 48]

Pacienti v štúdií EMPOWER-BCC-1 vyplňali dotazník Skindex-16 na začiatku štúdie a v prvý deň každého hodnotiaceho cyklu (Obrázok 2). Údaje pacientov, ktorí vyplnili dotazník aspoň raz po začatí liečby boli analyzované pomocou MMRM. U pacientov s mBCC nebola v priebehu štúdie sledovaná klinicky alebo štatisticky významná zmena skóre oproti východiskovej hodnote v žiadnej z troch sledovaných domén. U pacientov s laBCC bolo pozorovaná klinicky aj štatisticky významné zlepšenie -13,8 bodov (95% CI: -21,4 až -6,2) oproti východiskovej hodnote v doméne emočného zdravia. V analýze respondérov reportovala väčšina pacientov v oboch skupinách žiadnu zmenu alebo klinicky významné zlepšenie stavu počas celého priebehu štúdie.

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť CEM bola hodnotená na základe klinickej štúdie EMPOWER-BCC-1, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Bezpečnosť bola monitorovaná priebežne počas trvania štúdie až do 105. dňa po poslednej dávke CEM. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečiva [44].

Hodnotený ukazovateľ [2, 39, 44]

Výskyt nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events), výskyt nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (TEAE, z angl. treatment-emergent adverse events) akéhokoľvek stupňa, ktoré sa vyskytli u ≥ 15 % pacientov a TEAE ≥ 3 stupňa, ktoré sa vyskytli u ≥ 2 % pacientov, výskyt závažných nežiaducich udalostí (SAE, z angl. serious adverse events). Hodnotený bol aj počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu a počet úmrtí počas trvania štúdie.

AE boli definované ako akákoľvek nepríjemná medicínska udalosť u účastníka štúdie, ktorému bola podávaná liečba, ktorá nemusí mať nevyhnutne príčinnú súvislosť s touto liečbou.

TEAE boli definované ako AE, ktoré sa objavili alebo zhoršili počas obdobia liečby a AE súvisiace s liečbou, ktoré sa objavili v období po liečbe.

SAE boli definované ako AE vedúce k jednému alebo viacerým z nasledujúcich javov: smrť, ohrozenie života, potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia, pretrvávajúca alebo významná invalidita či neschopnosť, vrozená abnormalita, alebo AE, ktorá bola vyhodnotená ako dôležitá medicínska udalosť na základe lekárskeho posúdenia.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [2]

DR bol dňa 10.9.2024 v rámci výzvy na opravu č. 1 vyzvaný na doplnenie komparatívnych výsledkov bezpečnosti voči komparátoru BSC z klinickej štúdie alebo nepriameho porovnania. DR toto porovnanie nedodal, komparatívne údaje o bezpečnosti nie sú k dispozícii.

Najnovšie dostupné údaje o bezpečnosti CEM zo štúdie EMPOWER-BCC-1 boli vyhodnotené k DCO 05/2021 u 138 pacientov s aBCC. Najčastejšie TEAE akéhokoľvek stupňa, ktoré sa vyskytli u ≥ 15 % pacientov boli únava (35,5 %), hnačka (29,0 %), pruritus (18,8 %), artralgia (18,1 %) a asténia (15,9 %) [46]. TEAE ≥ 3 stupňa sa vyskytli u 48,6 % (67 zo 138) pacientov s aBCC, konkrétne u 52,4 % pacientov s laBCC (44 z 84) a u 42,6 % pacientov s mBCC (23 z 54). Najčastejšími TEAE ≥ 3 stupňa, ktoré sa vyskytovali u ≥ 2 % pacientov boli hypertenzia (7,2 %), kolitída (2,9 %) a únava (2,9 %). Infekcia močových ciest, hypokaliémia, poruchy zraku, zníženie hmotnosti, hyponatriémia a zvýšenie krvného tlaku sa vyskytli každé u 2,2 % pacientov s aBCC. Spomedzi všetkých pacientov s aBCC sa u 18,1 % (25 zo 138) vyskytla aspoň jedna TEAE ≥ 3 stupňa vznikajúca pri liečbe. Závažné TEAE boli hlásené u 34,1 % (47 zo 138) pacientov, pričom v skupine pacientov s laBCC hlásilo závažné TEAE 36,9 % pacientov (31 z 84) a v skupine pacientov s mBCC 29,6 % pacientov (16 z 54). Najčastejšími závažnými TEAE, ktoré sa vyskytli u ≥ 2 % pacientov boli infekcia močových ciest (3,6 %) a kolitída (2,9 %) [2, 46].

K ukončeniu liečby z dôvodu TEAE došlo u 14 % pacientov. Najčastejšími TEAE vedúcimi k ukončeniu liečby boli kolitída (1,4 %) a celkové zhoršenie fyzického zdravia (1,4 %). K DCO 05/2021 bolo zaznamenaných 11 (8,0 %) úmrtí pacientov. 3 úmrtia boli spôsobené progresiou ochorenia (2 úmrtia, ktoré boli k DCO 02/2021 klasifikované ako úmrtie v dôsledku progresie ochorenia boli následne preklasifikované ako úmrtia z iných príčin). Bolo zaznamenaných 6 TEAE, ktoré viedli k úmrtiu, ale žiadne z nich sa nepovažovali za súvisiace s liečbou [2, 46].

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [24]

Liek Libtayo je určený na intravenózne použitie infúziou počas 30 minút. Cez rovnakú infúznú súpravu sa nemôžu súčasne podávať iné lieky. Pripravený infúzny roztok by sa mal použiť okamžite. Zníženie odporúčanej dávky sa neodporúča. Podávanie CEM môže spôsobiť imunitne podmienené nežiaduce reakcie ako aj reakcie súvisiace s infúziou, vrátane závažných alebo život ohrozujúcich reakcií. Tieto prípady sú vo väčšine prípadov riešiteľné prerušením (mierne alebo stredne závažné reakcie) alebo ukončením (závažné a život ohrozujúce reakcie 3. – 4. stupňa) podávania CEM, liečbou kortikosteroidmi, symptomatickou liečbou, prípadne hormonálnou substitučnou liečbou. Liečba liekom Libtayo musí prebiehať pod dohľadom medicínskych odborníkov so skúsenosťami s liečbou nádorových ochorení. V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by si podávanie liečiva zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia EMPOWER-BCC-1

Najväčším nedostatkom štúdie EMPOWER-BCC-1 je jej jednoramenný, nerandomizovaný a otvorený dizajn. Z tohto dôvodu je validita štúdie nízka a nie je možné na jej základe vyvodiť závery o účinnosti a bezpečnosti CEM v porovnaní s komparátorom. Ďalšou limitáciou štúdie je relatívne malé množstvo skúmaných pacientov [40, 41]. Podľa hodnotenia Kanadskej agentúry pre lieky a technológie v zdravotníctve (CADTH, z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [49] internú validitu štúdie znižuje aj zahrnutie dvoch pacientov, ktorí nespĺňali inklúzne kritérium, podľa ktorého museli mať aspoň jednu merateľnú nádorovú léziu, čo pravdepodobne mohlo spôsobiť skreslenie pri vyhodnocovaní primárneho ukazovateľa štúdie (ORR). Ako ďalší zdroj skreslenia výsledkov účinnosti CEM bol identifikovaný relatívne vysoký počet pacientov, ktorí ukončili štúdiu z iných príčin ako progresia ochorenia alebo smrť (23,9 % [39]), vrátane nedodržovania protokolu a rozhodnutia sponzora. Posledné dva menované dôvody neboli CADTH považované za dostatočne vhodné na ukončenie štúdie a mohli preto skresliť jej výsledky v prospech CEM. Pri sekundárnych ukazovateľoch štúdie (PFS, OS, DOR) nebolo vykonané žiadne štatistické testovanie hypotéz, čo vnáša neistotu do validity týchto dát.

Nepriame porovnanie so štúdiou Cowey et al. 2022

Na základe nepriameho porovnania nie je možné vyvodiť závery o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti CEM. Nedostatky v internej validite považujeme za extrémne. Štúdia Cowey et al. 2022 mala za cieľ popísať prognózu a cestu pacientov po ukončení liečby HHI v prvej línii liečby aBCC. Do nepriameho porovnania vstúpilo 15 pacientov so štúdiu, ktorí po liečbe HHI nenastúpili na liečbu druhej línii. Veľkosť tejto kohorty považujeme za nedostatočnú na vyvodenie štatisticky významných záverov. DR predložil výsledky štúdie Cowey et al. 2022 len v podobe KM dát OS vo FEM, dáta pre ukazovateľ PFS nie sú dostupné. V kohorte zo štúdie Cowey et al. 2022 došlo počas sledovania v ukazovateli OS dát len k piatim udalostiam, čo vnáša extrémnu neistotu do hodnovernosti poskytnutých KM dát. Hodnota mediánu OS nie je dostupná a nedá sa preto porovnať s hodnotou zo štúdie EMPOWER-BCC-1. BSC bola s CEM porovnaná metódou naivného porovnania KM kriviek OS. Naivné porovnanie predstavuje veľmi nízku úroveň klinického dôkazu, avšak predpokladáme, že z dôvodu extrémne nízkej kvality KM dát by vážené nepriame porovnanie bolo zaťažené rovnako veľkou mierou neistoty.

Externá validita

Klinická štúdia EMPOWER-BCC-1

Externú validitu štúdie považujeme za nedostatočnú pre analýzu prínosu CEM oproti komparátoru BSC z dôvodu jednoramenného dizajnu, ktorý nezodpovedá výskumnej otázke 1 (kapitola 1.1).

Populácia sledovaná v štúdii sa do veľkej miery zhoduje s populáciou definovanou v požadovanom IO. Významným rozdielom medzi inklúznymi kritériami štúdie a požadovaným IO je, že okrem pacientov, ktorí progredovali na liečbe HHI alebo túto liečbu netolerovali, boli do štúdie zahrnutí aj pacienti, ktorým sa ochorenie po 9 mesiacoch

na liečbe HHI nezlepšilo. Inklúzne kritéria štúdie tiež jasne definujú netolerovanie liečby HHI na základe nežiaducich udalostí. Nie je jasné, do akej miery sú tieto kritériá zhodné s klinickou praxou na Slovensku, čo môže znižovať externú validitu štúdie. V populácii v štúdiu dostalo pred podaním CEM 41,7 % pacientov dve alebo viac línii terapie HHI. Vzhľadom na to, že na Slovensku je jediným HHI zaradeným v ZKL vismodegib [28], je nepravdepodobné, že pacienti na Slovensku absolvovali viac ako jednu líniu liečby HHI a liečba CEM by preto pre nich mohla potenciálne mať vyšší prínos. Do štúdie boli zaradení len pacienti s ECOG výkonnostným stavom 0 alebo 1. V požadovanom IO nie je podmienka výkonnostného stavu definovaná a nie je jasné, do akej miery zodpovedá situácii v klinickej praxi. Je preto možné, že populácia v štúdiu nemusí byť reprezentatívna pre všetkých pacientov s aBCC, predovšetkým v oblasti kvality života. Do štúdie neboli zaradení pacienti s metastázami v mozgu, ktorí v realite môžu predstavovať podskupinu pacientov s mBCC, čo môže skresľovať prenositeľnosť výsledkov štúdie na klinickú prax.

IO požadované DR definuje ako cieľovú populáciu všetkých pacientov s aBCC. Výsledky účinnosti liečby sú však vyhodnocované len jednotlivo pre pacientov s laBCC a mBCC, spoločné výsledky pre cieľovú populáciu aBCC nie sú dostupné. DR v odpovedi na výzvu potvrdil, že nedisponuje spoločnými výsledkami pre populáciu aBCC napriek tomu, že FEM predložený ako súčasť žiadosti obsahuje KM dáta pre PFS a OS populácie aBCC. Zdrojom neistoty ohľadom validity štúdie je aj nejednoznačná definícia laBCC medzi odborníkmi (kapitola 3.3).

Nepriame porovnanie so štúdiou Cowey et al. 2022

Charakteristiky pacientov v štúdiu Cowey et al. 2022 sa významne líšia od štúdie EMPOWER-BCC-1, čo znižuje externú validitu nepriameho porovnania. Relevantná kohorta zo štúdie Cowey et al. 2022 sa od pacientov v štúdiu EMPOWER-BCC-1 líšila vyšším vekom (medián 80 rokov), horším výkonnostným stavom (13 % pacientov malo skóre ECOG 2 alebo 3, u 27 % bolo ECOG skóre neznáme) a výrazne vyšším zastúpením laBCC (93 %). Nie je možné určiť, do akej miery je za vyššiu úmrtnosť pozorovanú v štúdiu Cowey et al. 2022 zodpovedný práve vyšší vek a horší výkonnostný stav pacientov. Z týchto dôvodov nepovažujeme toto nepriame porovnanie za vhodné na určenie prínosu CEM voči BSC.

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. Limitáciou hodnotenia je tiež absencia klinických štúdií alebo nepriamych porovnaní s dostatočnou validitou porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť CEM voči komparátoru.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

CEM nepreukázal prínos voči BSC v populácii dospelých pacientov s aBCC. DR nepredložil relevantné porovnanie CEM voči BSC.

Pacienti s laBCC a mBCC užívajúci CEM boli sledovaní v jednoramennej, nekontrolovanej, otvorenej štúdiu EMPOWER-BCC-1. Vo svojej žiadosti DR dokazoval účinnosť CEM porovnaním s kohortou pacientov z tejto štúdie, ktorí neodpovedali na liečbu CEM a prešli na liečbu BSC ako s ramenom komparátora. V odpovedi na výzvu DR uviedol, že predložený FEM obsahuje nepriame porovnanie CEM s kohortou pacientov s aBCC, ktorí progredovali v štúdiu skúmajúcej účinnosť HHI vismodegibu. FEM údaje z takejto štúdie v skutočnosti neobsahoval.

Jediné komparatívne údaje, ktoré DR predložil bolo naivné porovnanie v ukazovateli OS s pacientmi na BSC po predchádzajúcej liečbe HHI zo štúdie Cowey et al. 2022. Toto nepriame porovnanie má extrémne nízku validitu a nie je na jeho základe možné vyvodiť závery o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti, preto jeho výsledky nereportujeme. Z dôvodu absencie dostatočných komparatívnych dôkazov o účinnosti a bezpečnosti nie je možné stanoviť prínos CEM voči BSC.

Štúdia EMPOWER-BCC-1 nespĺňa kritériá definované v PICO, keďže ide o jednoramennú štúdiu, ktorá neobsahuje porovnanie s komparátorom BSC. Prístup zvolený DR, teda porovnanie skupín pacientov, ktorí podľa DR odpovedali a neodpovedali na liečbu nepovažujeme za legitímny spôsob porovnania účinnosti a bezpečnosti voči komparátoru. Naivné porovnanie so štúdiou Cowey et al. 2022 nepovažujeme za použiteľné na preukázanie prínosu CEM z dôvodu extrémne nízkej validity. Štúdia Cowey et al. 2022 je retrospektívna kohortová štúdia, čo v spojení s naivným porovnaním predstavuje veľmi nízku úroveň klinického dôkazu. Zo štúdie Cowey et al. 2022 je pre nepriame porovnanie relevantná len skupina 15 pacientov na liečbe BSC po predchádzajúcej liečbe HHI. Vnímame extrémnu neistotu v hodnovernosti výsledkov štúdie Cowey et al. 2022 z dôvodu extrémne nízkej kvality klinických dát, keďže počas sledovaného obdobia došlo v sledovanom ukazovateli OS len k piatim udalostiam. Výsledky naivného porovnania sú tiež skreslené vyšším vekom a horším výkonnostným stavom pacientov v štúdii Cowey et al. 2022 oproti štúdii EMPOWER-BCC-1.

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

DR nepreukázal klinický prínos liečiva CEM voči relevantnému komparátoru podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. podľa §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z.

V odpovedi na výzvu DR nepredložil dostatočný klinický dôkaz o účinnosti CEM voči komparátoru BSC. V základnom scenári farmako-ekonomického modelu (FEM) DR modeloval rameno komparátora na základe údajov o pacientoch z jednoramennej štúdie CEM EMPOWER-BCC-1, ktorí na liečbu CEM neodpovedali a prešli na liečbu BSC. Tento spôsob porovnania nepovažujeme za vhodný pre korektné zhodnotenie nákladovej efektívnosti CEM. Dostupné nepriame porovnanie s retrospektívnou kohortovou štúdiou Cowey et al. 2022 nedosahuje dostatočnú validitu na vyvodenie záverov o účinnosti voči komparátoru BSC v cieľovej populácii. **Z tohto dôvodu nie je možné zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť skúmanej intervencie.**

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

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

N/A

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

N/A

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

N/A

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

N/A

5.2.5 Údaje o kvalite života

N/A

5.2.6 Náklady

N/A

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

N/A

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

N/A

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

N/A

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

N/A

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

N/A

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

Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Libtayo, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

6.2. Základný scenár predložený DR

N/A

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

N/A

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

N/A

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

N/A

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

N/A

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 vplyva 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)

Na základe klinických dát nebolo možné určiť prínos CEM voči BSC. Liečba CEM je oproti BSC spojená s dodatočnými nežiaducimi účinkami, čo môže predstavovať potenciálne straty na zdraví. Najväčšou prekážkou pri identifikácii prínosov a strát liečby CEM je jednoramenný, nekontrolovaný dizajn štúdie EMPOWER-BCC-1 ako aj absencia iných relevantných komparatívnych údajov o účinnosti a bezpečnosti CEM s dostatočnou validitou. Získanie klinického dôkazu môže komplikovať vzácnosť ochorenia aBCC a s tým súvisiace problémy pri náboře pacientov do klinického skúšania. Potenciálne problematické pri identifikácii prínosov a strát je inklúzne kritérium štúdie EMPOWER-BCC-1, ktoré vyžaduje, aby mali pacienti očakávanú dĺžku dožitia viac ako 12 týždňov, čo môže z analýzy vylúčiť predovšetkým pacientov s mBCC. V rámci hodnotenia CADTH pacienti so skúsenosťou s liečbou CEM uviedli, že nežiaduce účinky liečby, vrátane problémov s pečeňou a príznakov podobných chrípke, sú zvládnuteľné a prínosy liečby prevažujú jej negatívne účinky [49].

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa odborníčky A je používanie liečiva CEM v súlade s aktuálnymi odporúčaniami NCCN, EADO a ESMO. Odborníčka B očakáva významný klinický prínos CEM oproti súčasnej štandardnej liečbe. U lekárov pracujúcich s BCC pacientmi môže nekategorizovanie CEM v danej indikácii podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. 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 nebol kvôli nemožnosti zhodnotenia nákladovej efektívnosti CEM vyčíslený, preto nie je zrejmé koľko by táto čiastka predstavovala.

7.2. Organizačné aspekty

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

Liek Libtayo je podávaný formou intravenózneho infúzie počas 30 minút. Má sa podávať cez intravenóznú súpravu obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, inzertný alebo prídavný filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 až 5 µm). Cez rovnakú infúznú súpravu sa nemôžu súčasne podávať iné lieky. Pred použitím je liek nariedený zdravotníckym pracovníkom a zriedený roztok by sa mal použiť okamžite [24]. Podľa klinických odborníkov liečbu administruje najčastejšie klinický onkológ. Podľa odborníčky A by mal indukujúci lekár byť súčasťou multidisciplinárneho tímu. Starostlivosť je podľa odborníkov poskytovaná ambulantne v ústavnom zariadení, prípadne ústavne. Zvýšená záťaž pre personál sa dá očakávať z dôvodu spôsobu podania liečiva (intravenózna infúzia) oproti zložkám komparátoru BSC. Kategorizovanie CEM by prinieslo pre pacientov novú terapeutickú možnosť, keďže aktuálne v danej indikácii v druhej farmakologickej línii nie je dostupná žiadna systémová liečba.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia môže liek Libtayo predpísať onkológ, dermatológ alebo rádiológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Liečba liekom Libtayo sa musí začať a prebiehať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s liečbou nádorových ochorení [24]. Pacienti s BCC nemusia podstúpiť žiadne špeciálne diagnostické testy. Podľa klinických odborníkov by mal liečivo predpisovať klinický onkológ, dermatovenerológ alebo onkodermatológ. Klinická odborníčka B sa vyjadrila, že liečivo by sa malo predpisovať po vyčerpaní všetkých iných dostupných terapeutických modalít a ich zlyhaní.

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 CADTH patientske organizácie uviedli existenciu nenaplnenej potreby liečby v pokročilom štádiu ochorenia, ktorá by ochorenie eliminovala a zabránila jeho rekurencii. Pacienti tiež vyjadrili želanie lepšieho prístupu k liečbe bližšie ich domovu ako aj dôležitosť neinvazívnych možností liečby [49].

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. Podľa klinických odborníkov majú pacienti v súčasnosti dobrý prístup k dostupnej liečbe. V rámci hodnotenia CADTH patientske skupiny nepomenovali žiadne možné problémy v rovnosti v prístupe [49]. V priebehu hodnotenia neboli identifikované skupiny pacientov, ktorí by mohli mať sťažený prístup k liečbe CEM. Odborníčka B 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. Z dôvodu nepreukázania klinického prínosu CEM nie je možné odhadnúť vplyv liečiva na každodenný život oproti komparátoru.

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. K lieku existuje Karta pacienta [50], ktorú má pacientovi poskytnúť ošetrojúci lekár. Pacient by mal byť informovaný, aby pri výskyte nežiaducich účinkov vymenovaných v Karte pacienta vyhľadal okamžite neodkladnú lekársku pomoc a nepokúšal sa nežiaduce účinky liečiť sám [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 [24].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Libtayo je indikovaný dospelým pacientom. Pri pacientoch vo veku 75 rokov a starších sú údaje o účinnosti a bezpečnosti CEM obmedzené. Prínos liečby CEM sa má zvážiť u pacientov s transplantovaným solídnym orgánom, keďže liečba CEM môže zvýšiť riziko odmietnutia orgánu príjemcom. Z dôvodu možnej interferencie s účinkom CEM by sa pred začatím liečby malo zabrániť užívaniu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, s výnimkou fyziologických dávok systémových kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu). CEM sa neodporúča používať počas gravidity. Pri užívaní CEM počas dojčenia nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa, keďže protilátky sa do materského mlieka vylučujú. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne 4 mesiace po poslednej dávke CEM. U gravidných žien alebo žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu sa užívanie CEM môže zvážiť, pokiaľ klinický prínos prevyšuje potenciálne riziko [24].

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.

Mgr. Filip Tomek

MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: DD je prvým autorom hodnotenia; FT je vedúcim pre medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4);
MP poskytol supervíziu pre medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	MUDr. Zuzana Murárová, PhD.
	Odborník B:	MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska 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

Dobrovodsky D., Tomek F., Palencar M.: Liečivo cemiplimab (Libtayo) na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom, po progresii na liečbe inhibítormi dráhy hedgehog. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L83B; 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 pacientskych 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] Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, Bataille V, Brochez L, Del Marmol V, Dummer R, Forsea AM, Gaudy-Marqueste C, Harwood CA, Hauschild A, Höller C, Kandolf L, Kellerners-Smeets NWJ, Lallas A, Leiter U, Malvey J, Marinović B, Mijuskovic Z, Moreno-Ramirez D, Nagore E, Nathan P, Stratigos AJ, Stockfleth E, Tagliaferri L, Trakatelli M, Vieira R, Zalaudek I, Garbe C; EADO^a, EDF^b, ESTRO^c, UEMS^d and EADV^e. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer*. 2023 Oct;192:113254. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113254.
- [2] Držiteľ registrácie. Farmako-ekonomický rozbor lieku Libtayo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 34670 – typ A1N – Libtayo (cemiplimab). Dostupné 28.6.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23648>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [3] Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):303-317. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.060.
- [4] Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, Belkadi A, Veniaminova NA, Verhaegen ME, Bichakjian CK, Ward NL, Dlugosz AA, Wong SY. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell*. 2015 Apr 2;16(4):400-12. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.006.
- [5] Grob JJ, Guminski A, Malvey J, Basset-Seguin N, Bertrand B, Fernandez-Penas P, Kaufmann R, Zalaudek I, Gaudy-Marqueste C, Fargnoli MC, Tagliaferri L, Fertil B, Del Marmol V, Stratigos A, Garbe C, Peris K. Position statement on classification of basal cell carcinomas. Part 1: unsupervised clustering of experts as a way to build an operational classification of advanced basal cell carcinoma based on pattern recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Oct;35(10):1949-1956. doi: 10.1111/jdv.17466.
- [6] Grob JJ, Gaudy-Marqueste C, Guminski A, Malvey J, Basset-Seguin N, Bertrand B, Fernandez-Penas P, Kaufmann R, Zalaudek I, Fargnoli MC, Tagliaferri L, Fertil B, Del Marmol V, Stratigos A, Garbe C, Peris K. Position statement on classification of basal cell carcinomas. Part 2: EADO proposal for new operational staging system adapted to basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Nov;35(11):2149-2153. doi: 10.1111/jdv.17467.
- [7] Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun 1;88(2):167-79.
- [8] Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):213-220. doi: 10.1038/jid.2013.276.
- [9] Poláková K, Murárová Z. Liečba bazocelulárneho karcinómu. Štandardný postup. Jul 2021.
- [10] Poláková K. Nemelanómová rakovina kože – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba. *Onkológia (Bratisl.)*, 2009; 4 (3): 154–159.
- [11] Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Feb;33(1):13-24. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.004
- [12] McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, Hou J, Wang L, Yue H, Hauschild A. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):774-83. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.013.
- [13] Mohan SV, Chang AL. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014 Feb 9;3(1):40-45. doi: 10.1007/s13671-014-0069-y.
- [14] Mathias SD, Chren MM, Colwell HH, Yim YM, Reyes C, Chen DM, Fosko SW. Assessing health-related quality of life for advanced basal cell carcinoma and basal cell carcinoma nevus syndrome: development of the first disease-specific patient-reported outcome questionnaires. *JAMA Dermatol*. 2014 Feb;150(2):169-76. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5870.
- [15] Steenrod AW, Smyth EN, Bush EN, Chang AL, Arron ST, Helfrich YR, Von Hoff DD, Brail LH, Coyne KS. A Qualitative Comparison of Symptoms and Impact of Varying Stages of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015 Sep;5(3):183-99. doi: 10.1007/s13555-015-0081-6.

- [16] Work Group; Invited Reviewers; Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2018 Mar;78(3):540-559. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.006.
- [17] Queirolo P, Cinquini M, Argenziano G, Bassetto F, Bossi P, Boutros A, Clemente C, de Giorgi V, Del Vecchio M, Patuzzo R, Peris K, Quaglini P, Reali A, Zalaudek I, Spagnolo F. Guidelines for the diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. ESMO Open. 2023 Dec;8(6):102037. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102037.
- [18] Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, Bordeaux J, Chen PL, Contreras CM, DiMaio D, Donigan JM, Farma JM, Ghosh K, Harms K, Ho AL, Lukens JN, Mark L, Medina T, Nehal KS, Nghiem P, Olino K, Park S, Patel T, Puzanov I, Rich J, Sekulic A, Shaha AR, Srivastava D, Thomas V, Tomblinson C, Venkat P, Xu YG, Yu S, Yusuf M, McCullough B, Espinosa S. Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Nov;21(11):1181-1203. doi: 10.6004/jnccn.2023.0056.
- [19] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Erivedge. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erivedge>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [20] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Odomzo. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/odomzo>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [21] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [22] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Opdivo. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [23] Ondrušová M, Blažová A, Bónová M, Vándor Svidová. Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom. s.l. : Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia.
- [24] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Libtayo. Dostupné na <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [25] EMA, Libtayo. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo#authorisation-details>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [26] EMA, Libtayo, Summary of opinion (post authorisation). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo#assessment-history>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [27] Orphanet. https://www.orpha.net/en/drug/trade_substance. Použité dňa: 12.08.2024.
- [28] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o návrhu. ID návrhu 19645. Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19645>. Použité dňa: 22.08.2024.
- [29] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o námietke. ID konania K554. Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionRequestDetails/932>. Použité dňa: 22.08.2024.
- [30] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, Zoznam zverejnený 12. 08. 2024. Dostupné na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [31] Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 30. 7. 2024. Dostupné na: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [32] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>. Použité dňa: 12.08.2024.
- [33] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv (Libtayo 350 mg) Kód SÚKL: 0238538. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0238538. Použité dňa: 13.08.2024.
- [34] Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. Synthetic opioids: a review and clinical update. Ther Adv Psychopharmacol. 2022 Dec 10;12:20451253221139616. doi: 10.1177/20451253221139616.

- [35] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku MST Continus. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=18427. Použité dňa: 13.08.2024.
- [36] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Effentora. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/effentora>. Použité dňa: 13.08.2024.
- [37] 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. Použité dňa: 13.08.2024.
- [38] Basset-Sequin N, Martin-Algarra S, Rabanel S, LaFontaine PR, Lewis M, Blackney M, Shenyan O, Argenazio G. P-023 Using a modified Delphi panel to understand epidemiology and treatment patterns in Europe for advanced basal cell carcinoma patients in the post-hedgehog pathway inhibitor setting. 10th World Congress of Melanoma in conjunction with 17th EADO Congress. 2021 Apr. Book of Abstracts.
- [39] Regeneron Pharmaceuticals; PD-1 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma Who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy. Dostupné na: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03132636?term=NCT03132636&rank=1&tab=table>. Použité dňa 19.08.2024
- [40] Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, Lewis KD, Basset-Sequin N, Chang ALS, Dalle S, Orland AF, Licitra L, Robert C, Ulrich C, Hauschild A, Migden MR, Dummer R, Li S, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Jankovic V, Fiaschi N, Okoye E, Bassukas ID, Loquai C, De Giorgi V, Eroglu Z, Gutzmer R, Ulrich J, Puig S, Seebach F, Thurston G, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Bowler T, Fury MG. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):848-857. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1.
- [41] Lewis KD, Peris K, Sekulic A, Stratigos AJ, Dunn L, Eroglu Z, Chang ALS, Migden MR, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Okoye E, Bowler T, Baurain JF, Bechter O, Hauschild A, Butler MO, Hernandez-Aya L, Licitra L, Neves RI, Ruiz ES, Seebach F, Lowy I, Goncalves P, Fury MG. Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after hedgehog pathway inhibitors. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):221-228. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.123.
- [42] Cowey L, Chen CI, Aguilar KM, Davies K, LaFontaine PR, Fury MG, Bowler T, Golozar A, Jalbert JJ. Real-World Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Basal Cell Carcinoma Following First-Line Hedgehog Inhibitor Discontinuation. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 May;12(5):1211-1224. doi: 10.1007/s13555-022-00724-y.
- [43] 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.
- [44] Regeneron Pharmaceuticals; A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to Programmed death-1, in patients with advanced basal cell carcinoma who experienced progression of disease on Hedgehog pathway inhibitor therapy, or were intolerant of prior Hedgehog pathway inhibitor therapy – Clinical Study Protocol. . Dostupné na: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03132636?term=NCT03132636&rank=1>. Použité dňa 19.08.2024
- [45] Lewis KD, Peris K, Sekulic A, Stratigos AJ, Dunn L, Eroglu Z, Chang ALS, Migden MR, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Okoye E, Bowler T, Baurain JF, Bechter O, Hauschild A, Butler MO, Hernandez-Aya L, Licitra L, Neves RI, Ruiz ES, Seebach F, Lowy I, Goncalves P, Fury MG. Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after hedgehog pathway inhibitors – Supplementary Material. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):221-228. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.123.
- [46] Držiteľ registrácie. Odpoveď na výzvu číslo S23766-2024-OddHL-3-34670 z dňa 10.09.2024 ku konaniu ID 34670 a jej prílohy. Dostupné 18.10.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34670>. Prílohy poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [47] Stratigos AJ, Chen CI, Ivanescu C, Lewis KD, Peris K, Bechter O, Harnett J, Mastey V, Reaney M, Daskalopoulou C, LaFontaine PR, Konidaris G, Bury D, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Bowler T, Fury MG, Sekulic A. Quality of life in cemiplimab-treated patients with locally advanced basal cell carcinoma in a Phase II clinical trial. *Future Oncol*. 2024 Jul 29;1-10. doi: 10.1080/14796694.2024.2358670.
- [48] Peris K, Inocencio TJ, Stratigos AJ, Lewis KD, Eroglu Z, Chang ALS, Ivanescu C, Sekulic A, Fury MG, Chen CI, Quek RGW. Health-related quality of life in patients with metastatic basal cell carcinoma treated with cemiplimab: Analysis of a phase 2 trial. *Cancer Med*. 2024 Jul;13(14):e7360. doi: 10.1002/cam4.7360.
- [49] CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation Cemiplimab (Libtayo). *Canadian Journal of Health Technologies*. 2022 Mar; 2(3).
- [50] ŠÚKL; Libtayo: Karta pacienta. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795. Použité dňa 26.08.2024.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo cemiplimab na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického bazocelulárneho karcinómu

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. Zuzana Murárová, PhD.
Názov organizácie	Národný onkologický ústav, Klenová 1, 83301 Bratislava
Pracovná pozícia	Dermatovenerológ, onkodermatológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní 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	1. ORR – klinické zlepšenie stavu pacienta 2. – zmenšenie nádorovej masy event. vyliečenie nádoru, zmiernenie bolesti, mokvania, zlepšenie kvality života,

významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	zlepšenie laboratórnych parametrov, zlepšenie potvrdené zobrazovacími metódami – USG, CT, MR (pri laBCC a mBCC) 3. Aktuálne na Slovensku nemáme k dispozícii ďalšiu líniu systémovej liečby pre mBCC a laBCC po HHI, ak nerátam konvenčnú CHT alebo paliatívnu liečbu
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. 10 2. Pacienti s laBCC a mBCC s vyčerpanými chirurgickými modalitami, po RT (rádioterapii) a po liečbe vismodegib (HHI)
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Liečivo nad rámec SPC nepoužívame, pre finančnú náročnosť liečby
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Diagnostika primárne lekárom 1. kontaktu – dermatovenerológom/ všeobecným lekárom/ chirurgom/ plastickým chirurgom – klinické prejavy, exstirpácia/ probatórna biopsia nádoru s histopatologickým vyšetrením 2. Operabilné nádory – chirurgický zákrok – chirurg, onkochirurg, plastický chirurg, otorinolaryngológ Inoperabilné nádory – rádioterapia EXRT, brachyterapia, systémovo Hedgehog inhibítory - vismodegib 3. Áno – zverejnené na stránke Ministerstva zdravotníctva SR Štandardy dermatovenerológie :: SPDTP (standardnepostupy.sk) 4. Konvenčná chemoterapia, paliatívna liečba
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Indikujúci lekár – najčastejšie klinický onkológ, ktorý je súčasťou multidisciplinárneho tímu Starostlivosť je poskytovaná ambulantne v ústavnom zariadení, prípadne ústavne
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti v hodnotenej indikácii majú v súčasnosti dobrý prístup k registrovanej a kategorizovanej liečbe hradenej z prostriedkov verejného zdravotníctva

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.	Používanie liečiva nie je v rozpore s mojim presvedčením a je v súlade s aktuálnymi odporúčaniami NCCN, EADO, ESMO
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ a onkodermatológ
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: • cemiplimab v liečbe laBCC a mBCC má dôležité miesto po zlyhaní cielenej liečby HHI vismodegib • pri stále sa zvyšujúcej incidencii nemelanómovej rakoviny kože, vzrastá aj počet ťažko liečiteľných nádorov, ktoré vyžadujú medziodborový prístup a systémovú liečbu • časť pacientov na liečbe HHI, prerušuje liečbu pre liekovú toxicitu a tak je nutné uvažovať o ďalšej línii liečby • skúsenosť s cemiplimabom máme už v liečbe skvamocelulárneho karcinómu, kde sú výsledky ORR, CR, PFS - výborné •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo cemiplimab na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického bazocelulárneho karcinómu

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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* 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 (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov.

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 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 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Regresia príznakov ochorenia, zmenšenie ,vymiznutie kožných prejavov, regresia, resp.zánik metastáz. 2. Zmenšenie, zaniknutie nádorových ložísk a metastáz o 60%-100%,dlhodobé pretrvávajúce liečebnej odpovede. 3. Rozhodne áno |
|--|---|

predmetného ochorenia na Slovensku?	
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. menej efektívne pre zlý výkonnostný stav pacienta , závažné komorbidity, non compliance pacienta
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Jestvujú celosvetové relevantné dáta o úspešnom podávaní cemiplimabu aj pre lokálne pokročilý alebo metastatický kožný skvamocelulárny karcinóm.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Klinickým a dermatoskopickým vyšetrením u dermatovenerológa na onkologickom pracovisku, confirmácia diagnózy histopatologickým vyšetrením , overenie metastatického ochorenia zobrazovacími vyšetrovacími modalitami (sono,rtg.,CT,MRI,PET/CT) 2. Pre lokálne pokročilý a metastatický BCC toho času iba inhibítory hedgehog signálnej cesty 3. Áno ŠDTP existujú , vypracovali sme ich pre nemelanómovú rakovinu kože (NMSC) ja pre kožný skvamocelulárny karcinóm a MUDr.Zuzana Murárová,PhD pre bazocelulárny karcinóm, viď databáza MZ SR.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	U nás klinický onkológ v zrenovovaných priestoroch 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	nie

Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ, dermatovenerológ na špecializovanom onkologickom pracovisku, po vyčerpaní všetkých iných dostupných terapeutických modalít a ich zlyhaní, pri splnení indikačných kritérií 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 modalít pre lokálne pokročilý alebo metastatický BCC. • Žiaľ jedna z mojich pacientiek progredovala na liečbe s hedgehog inhibítormi, druhá musela mať túto liečbu vysadenú pre závažnú kožnú toxicitu. • Očakávam skoré rozšírenie indikácií podávania cempilimabu aj o lokálne pokročilé alebo metastatické formy kožného skvamocelulárneho karcinómu. • •	
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 odbornej organizácie alebo odborníka, v ktorom by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal 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 nemal 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 mal 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 dvoch žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Predmetnej indikácie tohto hodnotenia sa týkala 1 výzva. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. V tejto časti sa venujeme iba komunikácii ohľadom predmetnej indikácie v tomto hodnotení.

Výzva na opravu č.1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 10.09.2024	Dátum odpovede: 09.10.2024	
Doplnenie porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti cemiplimabu voči komparátoru najlepšia podporná starostlivosť (BSC, z angl. best supportive care). Zároveň aktualizovať farmako-ekonomický (FE) model, model dopadu na rozpočet a FE analýzu o nákladovú efektívnosť cemiplimabu v porovnaní s komparátorom BSC na základe najnovších klinických dát zo štúdie EMPOWER-BCC-1 z júna 2023.	DR porovnanie nedoplnil a uviedol, že predložený model obsahuje porovnanie účinnosti jednak v základnom scenári na základe údajov o pacientoch nereagujúcich na liečbu CEM v štúdií EMPOWER-BCC-1, ako aj v alternatívnych scenároch založených na historickom kontrolnom ramene pacientov po progresii z klinických štúdií HHI a na retrospektívnej kohortovej štúdií pacientov po liečbe HHI. DR tiež uviedol, že klinické dáta použité v modeli sú najnovšie, ktorými disponuje.	Odpoveď neakceptujeme. DR nepredložil relevantné porovnanie účinnosti CEM voči komparátoru BSC. Prístup DR v základnom scenári modelu, kde ako rameno komparátora používa pacientov nereagujúcich na liečbu BSC nepovažujeme za legitímny. Model síce obsahuje možnosť voľby alternatívneho scenára založeného a historickom ramene pacientov zo štúdií HHI, neobsahuje však samotné KM dáta pre tento scenár. Porovnanie s kohortovou štúdiou aplikované v druhom alternatívnom scenári zas nepovažujeme za dostatočné na stanovenie prínosu CEM voči BSC (kapitola 4.6.4).
Doplnenie vysvetlenia, z akého dôvodu sa medián dĺžky sledovania pacientov s metastatickým bazocelulárnym karcinómom (mBCC) nezmenil medzi termínmi data cut-off 21.05.2021 a 20.06.2023	DR odpovedal, že medzi termínmi zberu údajov sa zmenil rozsah dĺžky sledovania z 1,5 až 36,2 mesiaca na 4 až 21 mesiacov. Podľa DR tento rozdiel odráža vyvíjajúcu sa povahu štúdie, akumuláciu údajov v priebehu času a konzistentnejšie časy sledovania s postupom štúdie. Zmena v rozsahoch sledovania bez zmeny mediánu je podľa DR plne akceptovateľná.	Odpoveď neakceptujeme. Uvedená zmena rozsahu sledovania by bola možná len v prípade, ak by sa pri neskoršom termíne zberu údajov sledovala úplne nová kohorta pacientov.
Doplnenie súborov „data on file“ obsahujúcich nepublikované údaje o účinnosti cemiplimabu v rôznych data cut-off termínoch, ktoré sú použité v predložennom FE rozbere. Zároveň doplniť spoločné výsledky účinnosti pre všetkých pacientov v štúdií EMPOWER-BCC-1 pre všetky termíny data cut-off, vrátane Kaplan-Meierových kriviek.	DR doplnil požadované údaje čiastočne, výsledky sú v súbore uvedené zvlášť pre pacientov s mBCC a laBCC. DR uviedol, že pre data cut-off termíny v máji 2021 a júni 2023 boli výsledky vyhodnocované len jednotlivo pre obe populácie.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Neistotu vnímame v tvrdení DR, že výsledky štúdie boli vyhodnocované len zvlášť pre obe populácie, nakoľko predložený farmako-ekonomický model obsahuje KM dáta v ukazovateľoch OS a PFS pre spojenú populáciu aBCC.
Doplnenie údajov o kvalite života za použitia validovaných skórovacích tabuliek pre EQ-5D-3L zo Spojeného kráľovstva a aktualizácia FE modelu o scenár založený na týchto údajoch.	DR dodal požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.