

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

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

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

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

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

**Autori:** Mgr. Lucia Červeňová; Lucia Grajcarová MSc.; MUDr. Matej Palenčár

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo cemiplimab (Libtayo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 04.07.2024 V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 05.07.2023), t.j. termín 11.11.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

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

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

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

## Problematika

Rakovina kože tvorí celosvetovo najväčšiu časť všetkých nádorových ochorení a zahŕňa početné podtypy vrátane melanómov a nemelanómových nádorov kože (z angl. nonmelanoma skin cancer, NMSC). NMSC je najčastejším typom rakoviny kože a jeho výskyt za posledné dekády celosvetovo stúpa. Delí sa do niekoľkých kategórií, vrátane bazocelulárneho karcinómu (z angl. basal cell carcinoma, BCC), skvamocelulárneho karcinómu kože (z angl. cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) a ďalších zriedkavých podtypov.

CSCC vzniká z plochých buniek vo vrchnej vrstve kože a bežne sa vyskytuje v častiach tela, ktoré sú vystavené slnku, ako je tvár, uši, krk, pery a končatiny. Väčšina CSCC sa vyskytuje na hlave a krku, pričom viac ako polovica nádorov je na prednej časti hlavy, na čele alebo na ušiach. Bežnými príznakmi CSCC sú bolesť a svrbenie. CSCC má veľmi dobrú prognózu, v dôsledku častého výskytu je však spojený s vysokým celkovým počtom úmrtí. Väčšinou je liečiteľný adekvátnym chirurgickým odstránením, niektoré prípady však majú agresívny priebeh, komplikujú sa regionálnym opakovaným výskytom a/alebo metastázami a môžu tak viesť k smrti (2 – 5 % spomedzi všetkých CSCC).

Pokročilý CSCC zahŕňa metastatické ochorenie (z angl. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC) a lokálne pokročilé ochorenie (z angl. locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC), ktoré nie je vhodné na kuratívny chirurgický zákrok, ani kuratívne ožarovanie. Pacienti s mCSCC majú uzlinové alebo vzdialené metastázy. U pacientov s laCSCC nádory prenikajú do hlbších vrstiev kože alebo okolitých štruktúr a nádory sú typicky agresívne alebo recidivujúce. Pacienti, ktorí nie sú vhodní na operáciu, sú definovaní ako pacienti s inoperabilnými nádormi alebo s kontraindikáciou na operáciu alebo pacienti bez dosiahnutej kontroly ochorenia po predchádzajúcom chirurgickom zákroku.

Držiteľ registrácie požiadal 28.06.2024 o úhradu lieku Libtayo (liečivo cemiplimab) pre balenie 350 mg (koncentrát na infúzny roztok, intravenózne použitie, con inf 1 X 7 ml/350) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie s ďalšími podmienkami viď Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Libtayo v predmetnej indikácii v 04/2019.

## Cieľ

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

## Výskumné otázky

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

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

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iný zhubný nádor kože</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: C44.-</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monoterapia pre dospelých pacientov s mCSCC alebo laCSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monoterapia pre dospelých pacientov s mCSCC alebo laCSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.</li> <li>Maximálna dĺžka hradenej liečby je 24 mesiacov.</li> <li>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), DER (dermatológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Carcinoma, Squamous Cell</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Cemiplimab (CEL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD 1), ktorá má zosilňovať reakcie T-buniek, vrátane protinádorových reakcií, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na PD-L1 a PD - L2, ktoré sú exprimované v bunkách prezentujúcich antigén a môžu byť exprimované nádormi alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút cez intravenóznou súpravu obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, inzertný alebo prídavný filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 až 5 mikrónov). DR predpokladá rovnaké dávkovanie, maximálne po dobu 24 mesiacov.</li> </ul> <p>MeSH: cemiplimab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>Zlúčeniny platiny + 5-Flurouracil (PLAT + 5-FU)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PLAT</b> sú podporné chemoterapie na báze platiny – <b>cisplatina</b> a <b>karboplatina</b>. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. Odporúčaná dávka cisplatiny závisí od typu ochorenia a súbežného dávkovania iných cytostatík. Pri intravenózne infúzii s trvaním 6 – 8 hodín je jednotlivá dávka cisplatiny 50 – 120 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela (z angl. body surface area, BSA) každé 3 – 4 týždne alebo 15 – 20 mg/m<sup>2</sup> BSA päť po sebe idúcich dní, každé 3 – 4 týždne. Odporúčaná dávka karboplatiny u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m<sup>2</sup> ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky karboplatiny v mg: Dávka (mg) = cieľová AUCL (mg/ml x min) x [GFRM ml/min + 25]. DR modeluje použitie platiny iba prostredníctvom cisplatiny na základe predpokladu rovnakého terapeutického účinku a teda s dávkovanie karboplatiny nezahŕňa.</li> <li><b>5-FU</b> je analógom uracilu, komponentu ribonukleovej kyseliny a pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Po vnútrobunkovej premene na aktívny deoxy nukleotid zasahuje do syntézy DNA tým, že blokuje premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. 5-FU sa môže podávať intravenóznou injekciou</li> </ul>

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

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

	<p>ako bolusová dávka, infúzia alebo kontinuálna infúzia až po dobu niekoľkých dní, dávka a rozpis liečby závisia od zvoleného liečebného režimu, indikácii, celkového zdravotného stavu a predchádzajúcej liečby pacienta. DR predpokladá dávkovanie 1000mg/ m2 BSA 4x za 3 týždne.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liečiv ako liečebných režimov dospelých pacientov s mCSCC a laCSCC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Carboplatin, Cisplatin, Fluorouracil</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>CR</b> (z angl. complete response; dosiahnutie kompletnej remisie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

## Metodický postup

### Úvod

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

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

#### **Hodnotenie klinického prínosu**

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

#### **Ekonomické hodnotenie**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:****Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

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

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

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

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