

**Liečivo cemiplimab (Libtayo) na liečbu dospelých pacientok s
rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v 2. a
vyššej línii**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 34670; ATC skupina: L01FF06 (L01XC33); ŠÚKL kód: 2200D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 11.11.2024*

Autori: Mgr. Viktor Varga, PhD., Ing. Milan Piroš, PhD., Mgr. Filip Tomek, Daniel Kozák, M.Sc.

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

Upozornenie pre pacienta!

Liek Libtayo aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Libtayo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Libtayo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 11.11.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **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 krčka maternice (cervikálny karcinóm, diagnóza C53 podľa MKCH-10, ďalej len CK) je závažné ochorenie vznikajúce zhubnou transformáciou buniek v časti maternice ústiacej do pošvy. Za 99,7 % prípadov CK je zodpovedná dlhotrvajúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV, z angl. Human Papillomavirus).

V počiatočných štádiách CK zvyčajne nemá žiadne príznaky a s najväčšou pravdepodobnosťou sa zistí pri skriningových testoch. Päťročné prežívanie pacientov s CK diagnostikovaných vo včasnom štádiu (štádium I) je 90 %, v štádiu II 50 % – 60 % a v štádiu III je 25 %. V IV. štádiu (metastatickom) sa päťročné prežívanie pohybuje na úrovni 0 % – 15 %. Je teda zrejmé, že štádium, v ktorom sa ochorenie zistí, je kľúčovým faktorom úspešnosti liečby a prežitia pacientov.

V roku 2020 bol vo svete CK štvrtým najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny u žien. Pozorujú sa výrazné rozdiely vo výskyte a úmrtnosti na CK, najvyššia miera úmrtí sa pozoruje v rozvojových regiónoch sveta. Rozdiely súvisia s nedostatočným skríningom a obmedzeným prístupom k štandardnej liečbe. Podľa Národného onkologického registra je odhad hrubej incidencie na rok 2024 22,9 prípadov na 100 000 obyvateľov. Najvyššia incidencia sa pozoruje v 3. a 4. dekáde života.

Držiteľ registrácie požiadal 28.6.2024 o úhradu lieku Libtayo (liečivo cemiplimab) pre balenie 1 x 7 ml/350 mg (koncentrát na infúzny roztok) na liečbu dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom CK v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej (s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Libtayo v predmetnej indikácii v 10/2022.

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 pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom CK na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa 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)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	Diagnóza: • Zhubný nádor krčka maternice • MKCH-10²: C53. Populácia podľa EMA: • dospelým pacientkam na liečbu rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • v monoterapii u dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripcného obmedzenia: ONK (onkológ), GYN (gynekológ). MeSH³: Uterine Cervical Neoplasms
Intervencia (z angl. I ntervention)	Cemiplimab (CEM) • CEM je monoklonálna protilátka, navrhnutá tak, aby bola schopná rozpoznať a naviazať sa na receptor PD-1, nachádzajúci sa na T-bunkách. To má mať za následok zabránenie inhibície aktivity imunitného systému. • Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná formou intravenózne (i.v.) infúzie. MeSH: Cemiplimab, Antibodies, Monoclonal, Humanized
Komparátor (z angl. C ontrol)	Liečba podľa výberu lekára (TPC, z angl. treatment of physician's choice), reprezentovaná liečivami topotekán (TOP) a gemcitabín (GEM). TOP • TOP patrí medzi cytostatiká, inhibujúce enzým topoizomerázu I a tým zabraňuje deleniu buniek. GEM • GEM patrí medzi cytostatiká a primárne zabíja bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA (S-fáza) a za určitých okolností blokuje progresiu buniek z G1 do S fázy. Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov rekurentného alebo metastatického CK na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: Topotecan, gemcitabine
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. objective response rate; objektívna miera odpovede)

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

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

	Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
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

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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO, NCCN 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 (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- 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.

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

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

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

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

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

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [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.