

Bratislava, 22.9.2022

Číslo: S22476-2022-OKCHL-25612

Výzva

V zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon“) v súlade s § 79 ods. 3 zákona Vás Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „ministerstvo“) vyzýva, aby ste v zákonom určenej lehote 30 dní od doručenia tejto výzvy v súlade s § 10 zákona opravili Vašu žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku. Žiadame vás o doplnenie nasledujúcich informácií ku žiadosti o kategorizáciu lieku **5330B, OPDIVO 10 mg/ml infúzny koncentrát , con inf 1x10 ml/100 mg (liek.inj.skl.)** o nasledovné:

1. V indikácii pokročilý malígny melanóm:

1.1. Predložiť dôkaz o klinickej účinnosti nivolumabu v 2. a ďalších líniiach liečby.

Odôvodnenie: DR v návrhu indikačného obmedzenia nešpecifikuje líniu liečby, avšak štúdie *CheckMate 066*, *CheckMate 067* ako aj sieťová meta-analýza (ďalej len „NMA“) doložená DR pre porovnanie nivolumabu s BRAF a MEK inhibítormi ako aj s pembrolizumabom je zameraná na populáciu predtým neliečených pacientov.

1.2. Doložiť a doplniť do farmako-ekonomického modelu najnovšie výsledky štúdií *CheckMate 066* a *CheckMate 067*.

Odôvodnenie: DR v rozbere používa výsledky štúdie *CheckMate 066* pre OS zo 60-mesačného sledovania (mediánom sledovania pri nivolumabe 32 mesiacov), pričom na portáli *ClinicalTrials.gov* sú dostupné výsledky aj z 84-mesačného sledovania¹. Pri štúdiu *CheckMate 067* používa DR výsledky zo 60-mesačného sledovania, pričom štúdia má publikované výsledky zo 72-mesačného sledovania.²

Výsledky zo 60-mesačného sledovania v oboch štúdiách vstupujú do NMA, ktorú DR používa pre odvodenie klinickej účinnosti nivolumabu v porovnaní s komparátormi.

1.3. Predložiť NMA s najnovšími výsledkami OS a PFS pre komparátory.

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01721772>

² Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. [Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma](#). *JCO*; Published online 24 November 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.02229

MINISTERSTVO ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY

1.4. Predložiť podklady ku klinickej účinnosti voči komparátoru pembrolizumab.

Odôvodnenie: Z farmako-ekonomického rozboru ani z modelu nie je zrejmé z akého zdroja vychádza klinická účinnosť komparátora pembrolizumab.

1.5. Vysvetliť ktoré hodnoty HR boli použité pre odvodenie kriviek OS a PFS pre BRAF a MEK inhibítory (BRAFi a MEKi) a dakarbazín a vysvetliť, či sa použité krivky OS a PFS pre BRAFi+MEKi vzťahujú iba na populáciu s mutáciou na BRAF géne.

Odôvodnenie: Z farmakoeconomického rozboru ani z modelu nie je jasné, ktoré hodnoty HR boli použité pre krivky OS a PFS komparátorov:

- Dabrafenib + Trametinib
- Encorafenib + Binimetinib
- Vemurafenib + Cobimetinib
- Dakarbazín

Tiež nie je zrejmé, či sa krivky prežívania BRAFi +MEKi použité v základnom scenári (obr. 42 FER) vzťahujú na celú populáciu, alebo iba na časť populácie s mutáciou na BRAF.

1.6. Predložiť výsledky NMA s použitím *random effect* modelu alebo odôvodniť použitie *fixed effect* modelu s posúdením heterogenity zahrnutých štúdií.

1.7. Vysvetliť a doložiť údaje z Modrej knihy Českej onkologickej spoločnosti, ktoré DR používa pre odvodenie populácie v jednotlivých štádiách pokročilého ochorenia.

Odôvodnenie: Pri odvodení predpokladaného počtu liečených pacientov sa DR odvoláva na údaje o počte pacientov v jednotlivých štádiách ochorenia z Modrej knihy ČOS, ktoré však nie sú na uvedenom zdroji dohľadateľné.

2. V indikácií pokročilý karcinóm z renálnych buniek:

2.1. Aktualizovať farmako-ekonomický model na najnovšie dostupné dáta zo štúdie CheckMate 025.

Odôvodnenie: Držiteľ registrácie (DR) v klinickej časti farmako-ekonomického rozboru (FER) prezentoval údaje pri mediánovej dĺžke sledovania 72 mesiacov (publikácia Motzer R. J. et al., 2020). V predloženom ekonomickom modeli DR využíva údaje z výrazne kratšieho sledovania (údaje sú z mediánovej dĺžky sledovania 18 mesiacov a vychádzajú z publikácie Motzer R. J. et al. z roku 2015).

**MINISTERSTVO ZDRAVOTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY**

2.2. V aktualizovanom modeli a prílohách doplniť a diskutovať možnosti použitia všetkých štandardne používaných parametrizácií. Výber parametrizácie odôvodniť štatistickou, klinickou a vizuálnou plauzabilitou.

Odôvodnenie: DR v predložennom modeli neuvádza AIC a BIC hodnoty pre Weibullovú, Gompertzovú a exponenciálnu parametrizáciu. V podkladoch tiež absentovalo grafické znázornenie exponenciálnej a Gompertzovej parametrizácie. V predložennom modeli boli z možného výberu parametrizácie vymazané tieto možnosti (model ponúka na výber prázdne polia), hoci model má v sebe uložené parametre aj týchto funkcií.

2.3. Pre modelovanie celkového prežívania použiť samostatnú parametrizáciu pre nivolumab a everolimus.

Odôvodnenie: Použitie naviazania nivolumabu na rameno everolimu cez HR je v tomto prípade neodôvodnené, jeho dôsledkom je výrazné zvýhodnenie ICUR výsledku nivolumabu.

2.4. Aplikovať rovnaké hodnoty utility pre nivolumab ako pre komparátorov.

Odôvodnenie: Použitie rozdielnych utilít je nedostatočne odôvodnené. DR nediskutoval použité hodnoty s ohľadom na výsledky štúdie. Aj v prípade, ak by v štúdií boli zistené významné štatistické rozdiely medzi EQ-5D výsledkami, štúdiá bola nezaslepená, čo pridáva významné riziko bias pri kvalite života. DR tiež predpokladá rozdielnu utilitu aj v stave po progresii, keď už pacient v modeli prvotnú liečbu neužíva. Navyše, zohľadňovanie rozdielnych disutilít z dôvodu nežiadúcich účinkov, tak ako ich aplikuje DR, by pri súčasnom aplikovaní rozdielnych utilít bolo možné považovať za dvojité zohľadnenie.

Vypracoval: Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO).

Prosíme o zverejnenie odpovede na Výzvu na vysvetlenie podania **do 30 dní na kategorizačný portál** do časti Vyjadrenia a pripomienky účastníkov konania a registrovaných používateľov. **Máme za to, že vzhľadom na rozsah potrebného doplnenia má táto výzva za následok prerušenie konania podľa §75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z.**

Mgr. Ivan Kraszkó

riaditeľ Odboru kategorizácie, cenotvorby a hodnotenia liekov

Táto výzva sa považuje za doručení dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia na webovom sídle ministerstva. Elektronický portál Kategorizácia (<http://kategorizacia.mzsr.sk>) je súčasťou webového sídla ministerstva.