

Bratislava, 16.11.2022

Číslo: S24001-2022-OddHL-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 písm. 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:

V indikácií pokročilý karcinóm z renálnych buniek:

1. V aktualizovanom modeli a/alebo prílohách doplniť: AIC a BIC hodnoty pre parametrizácie krivky nivolumabu v analýze celkového prežívania (OS), pri použití nezávislého modelovania bez naviazania krivky OS nivolumabu na krivku OS pre everolimus cez hodnotu HR. Podľa vyššie uvedeného nastavenia doplniť aj vizualizáciu kriviek pre štandardné parametrizácie.

Odôvodnenie:

Použitie naviazania krivky nivolumabu na krivku everolimu cez hodnotu HR považujeme za nevhodnú, keďže dôsledkom tohto postupu je výrazné zvýhodnenie ICUR výsledku nivolumabu. Taktiež, modelované celkové prežívanie sa nezhoduje s najnovšími klinickými dátami z pivotnej štúdie - 5-ročné celkové prežívanie v modeli pre nivolumab na základe nastavení DR je vyššie oproti externej kontrole s najnovšími OS K-M dátami pre nivolumab z klinického skúšania CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 64 mesiacov. Požadujeme preto predloženie AIC a BIC hodnôt parametrizácie a vizualizáciu kriviek nezávislého modelovania OS nivolumabu bez naviazania na krivku everolimu pomocou hodnoty HR. Odôvodnenie poskytnuté DR v rámci odpovede na výzvu S22476-2022-OKCHL-25612 nie je považované za dostatočné z nasledovných dôvodov:

- podľa odporúčaní anglického NICE¹ nie je potrebné spoliehať sa na predpoklad proporcionality rizík a teda aplikovať modelovanie na základe proporcionality rizík, ak sú dostupné dáta na úrovni pacienta (ktoré sú v prípade nivolumabu dostupné). Navyše, použitie log normálneho modelu (nastavenie použité DR) alebo log-logistického modelu s použitím HR nie je odporúčané, keďže neplatí predpoklad proporcionálnych rizík - ide o tzv. “accelerated failure time” modely, ktoré neprodukujú jednu hodnotu HR.

2. V aktualizovanom modeli a/alebo prílohách doplniť: kompletne AIC a BIC hodnoty pre parametrizácie PFS kriviek nivolumabu spolu s vizuálnym znázornením kriviek pre štandardné parametrizácie.

Odôvodnenie:

Nezávislé modelovanie PFS nivolumabu a everolimu považujeme za preferované. Držiteľ registrácie v rámci odpovede na výzvu S22476-2022-OKCHL-25612 doplnil AIC a BIC hodnoty parametrizácie a vizualizáciu PFS kriviek everolimu, pre analýzu PFS nivolumabu však neboli predložené kompletne AIC a BIC hodnoty pre parametrizácie, vrátane vizuálneho znázornenia (v nastaveniach modelu niektoré parametrizácie chýbajú). Požadované je preto doplnenie AIC a BIC hodnôt kompletnej štandardnej parametrizácie spolu s vizualizáciou kriviek.

3. V aktualizovanom modeli a/alebo prílohách doplniť: AIC a BIC hodnoty pre parametrizácie kriviek spolu s vizuálnym znázornením kriviek pre štandardné parametrizácie pre modelovanie času do ukončenia liečby.

Odôvodnenie:

Modelovanie času do ukončenia liečby na základe klinických údajov z CheckMate025 je v modeli poskytnutom DR umožnené pre nivolumab a everolimus, aj keď v základnom predložnom nastavení nepoužité, keďže DR nastavil dĺžku liečby do progresie ochorenia (t.j. pacient v modeli pri nastavení DR zotrúva na liečbe do progresie ochorenia). Modelovanie času do ukončenia liečby na základe klinických údajov pre nivolumab a everolimus považujeme za opodstatnené z nasledovných dôvodov:

- SPC liekov s obsahom nivolumabu aj everolimu povoľuje liečbu dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom, t.j. aj po progresii ochorenia.
- držiteľom registrácie navrhované indikačné obmedzenie nijako neobmedzuje dĺžku liečby, napr. na progresiu ochorenia.

- v pivotnom klinickom skúšaní CheckMate 025 mohli pacienti pokračovať v liečbe (v oboch ramenách) aj po progresii ochorenia, pričom značná časť pacientov dostávala liečbu aj po progresii.

Z týchto dôvodov považujeme za pravdepodobnú liečbu po progresii aj v slovenskej klinickej praxi. Požadujeme preto poskytnutie informácií o parametrizáciách pri modelovaní času do ukončenia liečby v predložennom modeli, nakoľko tieto informácie neboli zahrnuté vo farmako-ekonomickom rozbere v pôvodnom podaní.

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.