

Bratislava, 20.12.2022

Číslo: S27201-2022-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 indikácii pokročilý malígny melanóm:

- 1.1. Doplniť do farmako-ekonomického modelu najnovšie KM dáta pre celkové prežívanie (OS), prežívanie bez progresie (PFS) a čas zotrvania na liečbe (TTD) zo štúdie CheckMate-067 pre nivolumab (NIVO) a ipilimumab (IPI).**

Odôvodnenie: DR v modeli nedodal KM dáta, na základe ktorých je možné vyhodnotiť vhodnosť rôznych parametrizácií OS a PFS kriviek. Z dodaného modelu vyplýva, že globálny model obsahoval KM údaje, v slovenskej adaptácii sú tieto dáta vymazané. Zároveň DR v predloženom modeli vôbec nepredkladá dáta k TTD, ktoré sú potrebné pre správne nastavenie trvania liečby (súvisí s bodom 1.3. tejto výzvy).

- 1.2. Zohľadniť v modeli následnú liečbu po 1. línii liečby NIVO.**

Odôvodnenie: DR v modeli nepočíta s následnou liečbou, čo môže vzhľadom na voľbu a náklady následnej liečby v prípade BRAF+ pacientov výrazne ovplyvniť výsledok nákladovej efektívnosti. BRAF+ pacienti podľa medzinárodných odporúčaní môžu užívať v 2. línii liečby po zlyhaní anti-PD-1 protilátok (nivolumab, pembrolizumab) kombináciu BRAF a MEK inhibítorov. Na Slovensku sú podľa analýzy spoločnosti PHARM-In¹, ktorú používa aj DR

¹ PHARM-In: Vybrané epidemiologické charakteristiky, manažment liečby a nákladovosť pri pacientoch s metastatickým malígnym melanómom na Slovensku; <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/vybrane-epidemiologicke-charakteristiky-manazment-liecby-a-nakladovost-pri-pacientoch-s-metastatickym-malignym-melanomom-na-slovensku/>

v predloženom FER, BRAF+ pacienti v 2. línii liečenia kombináciami dabrafenib +trametinib a enkorafenib+binimetinib. BRAF WT pacienti sú v 2. línii liečenia najmä dakarbazinom.

1.3. Pre predikciu nákladov na NIVO použiť TTD namiesto limitovania liečby hranicou 78 mesiacov, ako v základnom scenári predpokladá DR. Pri odvodení TTD je potrebné diskutovať výber parametrizácie vrátane AIC, BIC kritérií a grafického zobrazenia.

Odôvodnenie: Použitie TTD poskytuje vo všeobecnosti reálnejší obraz o dĺžke užívania lieku než iné spôsoby, ako napr. užívanie do progresie na základe krivky PFS. Zároveň poskytuje TTD výrazne reálnejší obraz o dĺžke liečby než limitovanie liečby fixným obdobím.

Pri NIVO je z pohľadu NIHO využitie TTD pre projektovanie dĺžky liečby kľúčové, a to z dôvodu, že časť pacientov v štúdiách CheckMate 066 a CheckMate 067 užívala liečbu NIVO aj po progresii ochorenia. Podľa výsledkov retrospektívnej analýzy týchto dvoch RCT sa z 306 pacientov v ramene NIVO, ktorí podľa RECIST kritérií progredovali liečilo NIVO po progresii 85 pacientov, t.j. 28 %².

DR pri výpočte nákladov na liečbu vychádza v modeli z predpokladu, že pacienti budú užívať NIVO do progresie ochorenia, maximálne však 78 mesiacov. Ak DR preferuje použiť v modeli limitovanie dĺžky liečby na 78 mesiacov, požadujeme, aby DR deklaroval záujem uvedené zohľadniť v budúcej MEA, a to spôsobom, že náklady na liečbu po 78 mesiacoch znáša DR, nie VZP.

Dôležitosť dĺžky liečby NIVO zdôraznili aj agentúry NICE a CADTH. CADTH v základnom scenári preferoval použitie TTD namiesto dodaného limitovania PFS, pričom túto zmenu označil za najdôležitejšiu z pohľadu nákladovej efektívnosti (strana 13; ³). NICE označil dĺžku liečby NIVO za kľúčový faktor s výrazným vplyvom na výsledok nákladovej efektívnosti. V čase publikácie NICE hodnotenia (02/2016) však neboli dostupné dostatočne zrelé dáta na overenie tohto predpokladu, preto komisia odporučila aktualizáciu hodnotenia po 2 rokoch, vzhľadom na predpokladanú dostupnosť nových dát⁴.

1.4. V nadväznosti na 2. výzvu doplniť výsledky aktualizovanej NMA pre ukazovateľ PFS, vo forme porovnania NIVO a relevantných komparátorov.

Odôvodnenie: DR v odpovedi na 2. výzvu nedoplnil aktualizáciu NMA pre ukazovateľ PFS, iba pre OS, s odvolaním na nedostatok času na odpoveď. Zároveň je potrebné pre vyhodnotenie komparatívnej účinnosti v ukazovateli PFS dodať výsledky vo forme NIVO vs komparátory, keďže predchádzajúce výsledky boli dodané vo forme NIVO+IPI vs komparátory, a keďže NIHO nedisponuje podrobnými výsledkami NMA (viacero des. miest), je možné že ak by NIHO odvodil HR pre NIVO vs komparátory došlo by k chybám vzhľadom na zaokrúhľovanie. Výsledky v tejto forme sú dôležité pre zodpovedanie, či existuje medzi NIVO a komparátormi štatisticky významný rozdiel prežívania bez progresie.

1.5. Vysvetliť spôsob výpočtu časovo-závislých HR z modelu, za účelom overenia prepojenia modelu s dodanou NMA.

Odôvodnenie: DR vo FER uvádza, že krivky OS a PFS komparátorov sú modelované pomocou napojenia na referenčnú krivku ipilimumabu cez časovo-závislé HR vychádzajúce z dodanej NMA. V modeli však tieto HR nie sú použité, ale je využité napojenie pomocou „d0, d1 a d2 parametrov“, ktoré sú výsledkom modelu z dodanej NMA. Tieto d parametre však nie sú v NMA priamo uvedené, boli dodané iba v odpovedi na výzvu. Za účelom overenia prepojenia medzi

² Long, Georgina V et al. "Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials." JAMA oncology vol. 3,11 (2017): 1511-1519. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1588

³ pan-Canadian Oncology Drug Review; Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma: Final Economic Guidance Report; <https://www.cadth.ca/opdivo-melanoma-details>

⁴ NICE; Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384>

NMA a modelom požaduje NIHO od DR, aby do modelu zahrnul opravený výpočet časovo-závislých HR a porovnal ich s dodanými HR z NMA.

1.6. Dodat' metodiku a podrobné informácie k MAIC porovnaniu s BRAF+MEK inhibítormi, ktoré používa DR v analýze scenárov.

Odôvodnenie: DR vo FER a modeli umožňuje v analýze scenárov aj odvodenie kriviek OS a PFS pre BRAF+MEK inhibítory z MAIC porovnania, ku ktorému však nedodáva žiadne bližšie informácie týkajúce sa metodiky a ďalších aspektov tohto porovnania. DR vo FER uvádza, že modelovanie kriviek vychádzajúce z MAIC je bližšie k publikovaným výsledkom než modelovanie vychádzajúce z NMA, najmä pri krivke PFS. Pre dôkladnejšie pochopenie výrazných rozdielov medzi dodanou NMA a MAIC potrebuje NIHO dostatok informácií o MAIC porovnaní.

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. Peter Polák, PhD.

Generálny riaditeľ Sekcie farmácie a liekovej politiky

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.