

Liečivo nivolumab (Opdivo) v monoterapii na liečbu pokročilého (neresektovateľného alebo metastatického) melanómu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

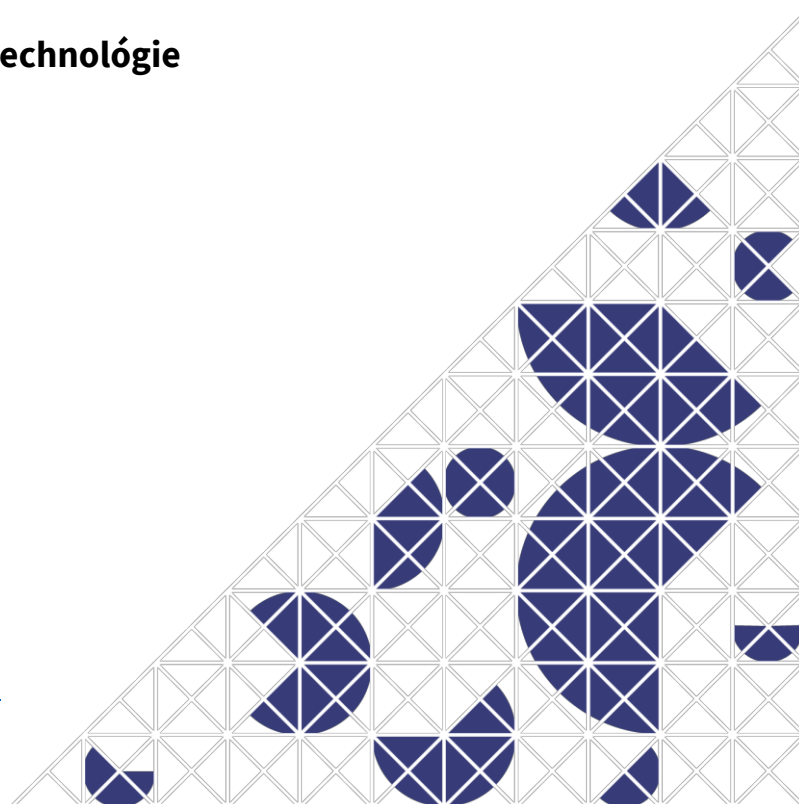
Číslo žiadosti:
25611, 25612

ATC skupina:
L01FF01

ŠÚKL kód:
5329B, 5330B

Publikované dňa:
05.01.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 12A/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie.....	13
3. Úvod.....	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax.....	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie.....	20
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	24
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu.....	24
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	30
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	35
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	35
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	35
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	49
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	51
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	52
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	52
6.2. Základný scenár predložený DR	52
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	54
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	56
7.1. Etická analýza.....	56
7.2. Organizačné aspekty.....	57
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	57
7.4. Právne aspekty.....	58
8. Zdroje.....	60
9. Apendix	63
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	63
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	63
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	65
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	65
9.6. Vyhodnotenie validity NMA.....	68

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	10
Tabuľka 2: Súčasné zastúpenie liečby pMM - 1. a 2. lúnia	21
Tabuľka 3: Randomizované kontrolované štúdie fázy 3 s liečivom NIVO	25
Tabuľka 4: Časovo-závislé HR pre ukazovateľ OS, fixed-effect model, komparátory vs NIVO – 1. lúnia liečby	28
Tabuľka 5: Časovo-závislé HR pre ukazovateľ PFS z DR NMA, fixed-effect model, NIVO+IPI vs komparátory – 1. lúnia liečby.....	29
Tabuľka 6: Výsledky MAIC pre PFS, NIVO+IPI vs BRAFi+MEKi – 1. lúnia liečby	29
Tabuľka 7: Porovnanie bezpečnosti NIVO vs komparátory – ukazovatele ukončenie liečby a ukončenie liečby z dôvodu NÚ	30
Tabuľka 8: Porovnanie bezpečnosti NIVO vs DAB+TRAM a PEM, ukazovateľ výskyt NÚ 3. a 4. stupňa.....	30

Tabuľka 9: Definície pacientov bez predchádzajúcej liečby naprieč RTCs zahrnutými v DR NMA.....	33
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre NIVO	38
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre IPI	40
Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre NIVO	42
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre NIVO+IPI	44
Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	46
Tabuľka 15: Výskyt NÚ vstupujúcich do modelu	47
Tabuľka 16: Náklady na lieky podľa DR.....	48
Tabuľka 17: Náklady na lieky po aktualizácii NIHO	48
Tabuľka 18: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	50
Tabuľka 19: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	51
Tabuľka 20: Odvodenie počtu vhodných pacientov podľa DR	53
Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	53
Tabuľka 22: Odhadované zastúpenie a náklady na nahrádzanú liečbu podľa DR	53
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	53
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	54
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie v ZKL od 1.5.2023	55
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	55

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie Check Mate 066.....	27
Obrázok 2: Dizajn štúdie CheckMate 067	27
Obrázok 3: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli OS bez zohľadnenia všeobecnej mortality v krivkách	38
Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli OS s priamym zakomponovaním všeobecnej mortality v základnom scenári DR	39
Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v ramene IPI v ukazovateli OS bez zohľadnenia všeobecnej mortality v krivkách	40
Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene IPI v ukazovateli OS s priamym zakomponovaním všeobecnej mortality v základnom scenári DR	41
Obrázok 7: Porovnanie krivky OS DAB+TRAM pri MAIC a NMA	41
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli PFS bez zohľadnenia všeobecnej mortality	42
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli PFS s priamym zakomponovaním všeobecnej mortality v základnom scenári DR	43
Obrázok 10: Porovnanie modelovania kriviek DAB+TRAM a ENC+BIN pomocou MAIC a NMA s publikovanými výsledkami.....	44
Obrázok 11: Krivka TTD pre NIVO, štúdia CheckMate 067, 90-mesačné dáta	46

Použité skratky

AE	Adverse event - Nežiaduca udalosť
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AJCC	American Joint Committee on Cancer
anti-CTLA-4	monoklonálna protilátka proti antigénu CTLA-4
ASR-W	Age-Standardised Rate - world - incidencia vekovo štandardizovaná na svetovú populáciu
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianke informačné kritérium
BIN	binimetinib
BMI	Body mass index - Index telesnej hmotnosti
BRAF	ľudský gén kódujúci B-raf proteín
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre liečivá a technológie v zdravotníctve
CI	Confidence interval - konfidenčný interval
COB	cobimetinib

Cri	Credible interval - interval spoľahlivosti/kredibility
CT	Počítačová tomografia
	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; cytotoxický, s T-lymfocytmi
CTLA-4	asociovaný antigén 4
ČOS	Česká onkologická spoločnosť
DAB	dabrafenib
DR	Držiteľ registrácie
DTIC	dakarbazín
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ENC	enkorafenib
EQ-5D	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies - Európska sieť HTA agentúr
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
HTA	Health technology assessment
HuMab	Ľudská monoklonálna protilátka
i.v.	intravenózne
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IgG4	Imunoglobulín G4
IPI	Ipilimumab
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – Matching – adjusted nepriame porovnanie
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou
NCNN	National Comprehensive Cancer Network - Národná onkologická sieť
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIVO	nivolumab
NMA	Network meta-analysis - Sieťová meta-analýza
NOR	Národný onkologický register
ONK	Onkológ
OR	Odds ratio - Pomer pravdepodobnosti, šance
ORR	Objective response rate - Miera objektívnej odpovede
OS	Overall survival - Celkové prežítie
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review - Kanadská skupina pre hodnotenia onkologických liekov
PD-1	Programmed death-1 - Receptor programovanej smrti-1
PD-L1/PD-L2	Ligand receptora programovanej smrti 1/2
PEM	pembrolizumab
PFS	Progression-free survival - Prežívanie bez progresie
pMM	pokočilý malígny melanóm
PSM	Partition survival model - Model rozdeleného prežívania
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCC	Renal cell carcinoma - Karcinóm z renálnych buniek
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SOR	Sorafenib
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TKI	Inhibítory tyrozínkinázy
TRAM	trametinib
TTD	Time to treatment discontinuation - Čas do ukončenia liečby
USG	Ultrasonografia
UV	ultraviolet - ultrafialové

VEM	vemurabenib
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Opdivo (nivolumab, NIVO) v požadovanej indikácii „u pacientov v monoterapii na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu“ **pokiaľ**
 - nepríde k zmene indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie, a zároveň
 - držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na ■■■ eur pre balenie 40 mg a ■■■ eur pre balenie 100mg, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100mg. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri vyššie uvedenej úhrade naďalej spojený s veľkou mierou neistoty. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame dohodnúť maximálnu výšku UZP za liek Opdivo pre balenie 40 mg ■■■ eur a pre balenie 100 mg ■■■ eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100mg.

- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:**
Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov v monoterapii na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu **bez prechádzajúcej systémovej liečby.**

Odôvodnenie

- **Malígný melanóm (MM) tvorí približne 4% z kožných nádorov, pričom zodpovedá za 90% úmrtí na rakovinu kože.** MM patrí medzi najagresívnejšie nádorové ochorenia, v pokročilých štádiách rýchlo metastázuje do vzdialených orgánov - do pľúc, pečene, kostí a centrálneho nervového systému. Pri včasnom záchyťe v skorších štádiách je možné ochorenie vyliečiť chirurgickým zákrokom alebo liečiť radiačnou terapiou. V pokročilom štádiu je však takáto liečba neúčinná a je potrebná systémová terapia, medzi ktorú patrí aj hodnotené liečivo nivolumab.
- **DR nepredložil dôkaz o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti NIVO v 2. línii liečby, preto NIHO hodnotí iba 1. líniu liečby.**
- **Prínos NIVO v prvej línii liečby pMM bol preukázaný na základe klinických štúdií CheckMate 066 a 067, ktoré však nepreukazovali účinnosť voči relevantným komparátorom podľa NIHO.** V ramene s NIVO v štúdiu CheckMate 067 pri minimálnom 6,5-ročnom sledovaní bol medián OS 36,9 mesiaca a medián PFS 6,9 mesiaca. 6,5-ročná miera OS bola 42% a miera PFS bola 29%.
- **Z dôvodu absencie priamych dôkazov hodnotíme komparatívnu účinnosť NIVO na základe nepriameho porovnania.** Podľa výsledkov NMA dodanej DR (ďalej „DR NMA“) pre 1. líniu liečby pMM, v ukazovateli OS preukázal NIVO z relevantných komparátorov štatisticky významný prínos iba voči DAB+TRAM, voči ostatným komparátorom nebol prínos štatisticky významný. Z toho dôvodu predpokladáme v ukazovateli OS obdobnú účinnosť NIVO s ENC+BIN a s PEM. Voči kombinácii DAB+TRAM preukázal NIVO prínos v OS od 12. mesiaca liečby (OS HR v 12. mes. pre DAB+TRAM ■■■).
- **DR nedodal adekvátne porovnanie NIVO s komparátormi v ukazovateli PFS.** Výsledky z DR NMA a MAIC, ktoré dodatočne dodal DR, sú prezentované vo forme NIVO+IPI vs komparátory. Z týchto výsledkov nie je možnérobiť jednoznačné závery o komparatívnej účinnosti NIVO v ukazovateli PFS, najmä z pohľadu štatistickej signifikantnosti. Pri hodnotení nákladovej efektívnosti sme na základe DR NMA predpokladali nevýznamný rozdiel v ukazovateli PFS medzi NIVO a PEM z dôvodu prekrytia intervalov spoľahlivosti a molekulárnej podobnosti. Zároveň sme predpokladali významný rozdiel v PFS medzi NIVO a komparátormi ENC+BIN a DAB+TRAM.

- **Z DR NMA vyplýva porovnateľná bezpečnosť NIVO a relevantných komparátorov, avšak nie sú dostupné všetky potrebné výsledky.** Podľa výsledkov NMA dodanej DR pre 1. líniu liečby neboli zistené štatisticky významné rozdiely v ukončení liečby z dôvodu NÚ medzi NIVO a všetkými relevantnými komparátormi. Podľa výsledkov NMA Franken et al., nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo výskyte NÚ 3. a 4. stupňa medzi NIVO a komparátormi DAB+TRAM a PEM. Výsledky v ukazovateli výskyt NÚ 3. a 4. stupňa nie sú dostupné pre porovnanie NIVO vs ENC+BIN.
- **Výsledky DR NMA sú spojené s neistotou** z dôvodu heterogenity populácií, dizajnu zahrnutých klinických štúdií a kvôli niektorým ďalším predpokladom a metodickým nedostatkom, pre ktoré nie je možné adekvátne vyhodnotiť validitu a kredibilitu dodanej NMA. Neistota je spojená aj s neskôr dodaným MAIC. Zároveň je neisté prepojenie DR NMA a MAIC s modelom nákladovej efektívnosti.
- **NIVO pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti voči komparátoru PEM.** Aby bol liek Opdivo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, môže byť maximálna výška UZP za liek Opdivo v indikácii pokročilý malígny melanóm pre balenie 40 mg ■■■ eur a pre balenie 100 mg ■■■ eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100mg.
- **Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nezohľadnenia nákladov na následnú liečbu a spôsobu modelovania zotrvania na liečbe.** Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO, čo znamená maximálnu výšku UZP za liek Opdivo pre 40 mg ■■■ eur a pre balenie 100 mg ■■■ eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100 mg.
- Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad Opdivo v zanedbateľnej výške, z dôvodu nahrádzania PEM s porovnateľnými nákladmi. Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, pričom čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■■■ mil. eur.

Poznámka

Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.05.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.06.2022
Zverejnenie projektového protokolu	19.07.2022
Prerušenie konania č. 1	23.08.2022 - 19.09.2022 (22.08.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 19.09.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	23.09.2022 - 21.10.2022 (22.09.2022 bola zverejnená výzva č. 2, 21.10.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	17.11.2022 - 15.12.2022 (16.11.2022 bola zverejnená výzva č. 3, 15.12.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 4	21.12.2022 - 23.12.2022 (20.12.2022 bola zverejnená výzva č. 4, 23.12.2022 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	05.01.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť nivolumabu v patientskej populácii s pokročilým (neresektovateľným alebo metastatickým) malígnym melanómom v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splňa nivolumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva nivolumab?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokročilý (neresektovateľný alebo metastatický) melanóm • MKCH-10¹: C43 • MeSH²: Melanoma <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPDIVO ako monoterapia alebo v kombinácii s ipilimumabom je indikované dospelým na liečbu pokročilého (neresektovateľného alebo metastatického) melanómu. • OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na adjuvantnú liečbu melanómu s postihnutím lymfatických uzlín alebo metastatickým ochorením, ktorí podstúpili úplnú resekciu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V monoterapii na liečbu pokročilého (neresektovateľného alebo metastatického) melanómu <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (PD-1) a blokuje jeho väzby s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím zosilňuje odpovede T-lymfocytov vrátane protinádorových odpovedí. • Nivolumab sa podáva intravenózne, odporúčaná dávka v predmetnej indikácii je 240 mg liečiva každé 2 týždne počas 30 minút, alebo 480 mg liečiva každé 4 týždne počas 60 minút. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: Nivolumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Podľa DR je komparátorom v celej populácii dakarbazín a v subpopulácii pacientov s BRAF mutáciou je komparátorom liečba: <ul style="list-style-type: none"> - vemurafenibom s kobimetinibom - dabrafenibom s trametinibom - enkorafenibom s binimetinibom • DR vo farmako-ekonomickom rozbere ku žiadosti prikladá aj analýzu senzitivity s použitím komparátora pembrolizumab (liek Keytruda). Liek Keytruda bol do 31. 3.2022

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>zaradený v Zozname kategorizovaných liekov (skr. ZKL). Na základe rozhodnutia MZ SR bude liek opätovne zaradený do ZKL od 1. 1.2023 – ID návrhu: 14082.³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podľa NIHO sú relevantnými komparátormi: <ul style="list-style-type: none"> - v 1. línii liečby pembrolizumab, a pri pacientoch s BRAF mutáciou aj kombinácie enkorafenib+binimetinib (skr. ENC+BIN) a dabrafenib+trametinib (skr. DAB+TRAM); - v 2. línii liečby dakarbazín (skr. DTIC) u BRAF WT pacientov a u pacientov s BRAF mutáciou PEM a kombinácie ENC+BIN a DAB+TRAM <p>MeSH: Dacarbazine, Vemurafenib, cobimetinib, dabrafenib, trametinib, encorafenib, binimetinib</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁴
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

³ <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14082>

⁴ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵ a CADTH⁶).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE a CADTH).
- Vstupy od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).

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.

⁵ The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva

⁶ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre liečivá a technológie v zdravotníctve

- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených 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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

V dňoch 15.-17.08.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 15.08.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené 3 relevantné klinické štúdie 3. fázy.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (KK) a kontrolované druhým (MS).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 19.07.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Dňa 20.7.2022 sme kontaktovali zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Na základe ich odporúčaní sme oslovili klinického odborníka so skúsenosťou s liečbou melanómu. Keďže daný odborník nedodal vstup, následne sme dňa 16.11.2022 oslovili ďalšieho odporúčaného odborníka, ktorý vstup poskytol.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 20.7.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie: Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine a Občianske združenie Pacientov s dermatologickými malignitami. NIHO neobdržal žiaden vstup od oslovených patientskych organizácií. V hodnotení sú preto použité patientske vstupy organizácie Melanoma UK, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia NICE pre nivolumab [37].

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO:

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky

úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrađeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Štandardne zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov. V prípade hodnotenia nivolumabu 12A nie je možné zverejniť hodnotu ICUR (respektíve ekvivalent v podobe inkrementálnych nákladov pri aplikovaní CMA princípu), keďže v ekonomickom modeli aplikujeme neverejnú výšku úhrady za komparátor pembrolizumab. Zverejnenie by umožnilo DR si pomocou modelu presne odvodiť úhradu komparátora, ktorá je predmetom obchodného tajomstva.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začíernenie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [1]

Malígny melanóm (MM) je zhubný nádor, ktorý vzniká v dôsledku nekontrolovaného delenia melanocytov. Melanocyty sú bunky nachádzajúce sa v bazálnej vrstve epidermy. Ich funkciou je tvorba kožného pigmentu, melanínu, ktorý má chrániť jadrá buniek pred pôsobením UV žiarenia a tým zabrániť poškodeniu DNA a vzniku porúch pri delení buniek.

Melanóm môže prerásť do okolitého tkaniva alebo sa šíriť do ďalších častí tela – metastázovať. Vzniká buď z už existujúceho znamienka alebo na predtým neporušenej koži. Melanómy sú v prevažnej väčšine nádory kože. Niekedy môžu vzniknúť aj v iných častiach tela, napríklad v oku alebo na slizniciach tráviaceho či močovo-pohlavného traktu.

Existuje 5 štádií MM v závislosti od veľkosti nádoru, rozšírenia do lymfatických uzlín a metastáz (tzv. TNM):

- štádium 0 (tzv. melanóm in situ)
- štádium I – nízkorizikový primárny melanómom bez lokálnych alebo vzdialených metastáz;
- štádium II – vysokorizikový primárny melanómom bez lokálnych alebo vzdialených metastáz;
- štádium III – regionálne metastázy, t.j. nádorové bunky sa rozšíria z primárneho tumoru do regionálnych lymfatických uzlín a/alebo lymfatických ciev. Štádium sa delí do 4 podskupín s výraznými rozdielmi v prežívaní, bližšie v podkapitole 3.1.2.
- štádium IV – prítomná vzdialená metastáza.

U 40-60% pacientov s metastatickým MM sa vyskytuje mutácia V600 v BRAF géne, ktorá je zároveň najčastejšou mutáciou pri MM [2]. Jej prítomnosť súvisí s lokalitou primárneho melanómu a expozíciou lokality slnečnému žiareniu [3]. Prítomnosť mutácie v BRAF géne ovplyvňuje možnosti liečby.

Cieľová populácia (A0007, A0023)

Cieľovou populáciou v tomto hodnotení sú pacienti s pokročilým (neresektovateľným alebo metastatickým) MM (skr. pMM), t.j. časť pacientov v štádiu III a väčšina pacientov v štádiu IV. DR v navrhovanej indikácii nešpecifikuje, či ide o pacientov s predchádzajúcou liečbou alebo bez predchádzajúcej liečby.

Incidenca MM má celosvetovo stúpajúci trend, pričom tempo rastu je geograficky heterogénne. Analýza dát z 18 európskych onkologických registrov ukázala, že medzi rokmi 1995 a 2012 incidencia invazívneho MM a in situ MM rástla priemerným tempom 4%, resp. 7,7% ročne u mužov a 3%, resp. 6,3% u žien [4].

Podľa posledných spracovaných údajov Národného onkologického registra (NOR) bola na Slovensku v roku 2012 štandardizovaná incidencia (ASR-W) MM u mužov 11,33/100 000 a u žien 8,44/100 000. Podľa odhadov IARC WHO pre r. 2012 sa ASR-W incidencia MM u mužov vo svete odhadovala na 3,3/100 000. U žien dosahovala ASR-W incidencia hodnotu 2,8/100 000.

Aktuálne údaje o prevalencii a incidencii MM v slovenskej populácii chýbajú. Na základe údajov NOR z roku 2012 sa v roku 2022 predpokladá 960 nových prípadov MM [5]. V roku 2020 podľa údajov, ktoré poskytol NCZI pre Pharm-In bolo ambulantne vyšetrených 8 095 pacientov s diagnózou C43. Maligný melanóm kože. NIVO je indikovaný pre pacientov s pokročilým MM. Keďže na Slovensku nie sú dostupné údaje o počte pacientov v jednotlivých klinických štádiách ochorenia dodal DR výpočet cieľovej populácie podľa spoločnosti Pharm-In [6]. Bližšie tento výpočet opisujeme a diskutujeme v časti 6.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [7]

Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre vznik MM je ultrafialové (UV) žiarenie. Pri iných typoch rakoviny kože je rizikom chronické/kumulatívne vystavenie UV žiareniu, zatiaľ čo pre MM je rizikovejšie intenzívne intermitentné vystavenie UV žiareniu, čiže veľmi intenzívne občasné vystavenie slnku, príp. soláriu. Výnimkou je MM v oblasti hlavy, krku a ramien, kde je rizikové aj chronické vystavenie UV žiareniu.

Dôležitým faktorom je aj počet spálení kože slnkom, najmä počas detstva, resp. dospievania. Pacienti, ktorí mali 5 a viac závažných spálení slnkom v detstve alebo počas adolescencie majú 2-násobne vyššie riziko vzniku melanómu [8]. V dospelých populácii je nebezpečné spálenie do pluzgierov.

Z hľadiska fototypu sú viac rizikovní ľudia s fototypom I a II, t.j. so svetlou pokožkou, svetlou farbou vlasov a modrými alebo zelenými očami. Približne 10% prípadov MM je geneticky podmienených.

Riziko vzniku MM sa priamoúmerne zvyšuje s počtom vrodených alebo získaných melanocytových névov. Za rizikový sa dlhodobo považuje počet 50-100 névov, avšak novšie zdroje ukazujú vyššie riziko už pri viac ako 25 névoch [9]. Vyššie riziko je aj pri atypických névoch. Napriek tomu že je vyšší počet névov rizikový, iba 29 % MM vzniká z névu, zvyšné MM vznikajú de novo [10].

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [11]

Vo všeobecnosti má MM pri včasnom záchyťe jednu z najlepších prognóz zo všetkých typov rakoviny, avšak v pokročilých štádiách sa prognóza výrazne zhoršuje. Nové typy systémovej liečby - imunoterapia a cieľná terapia u BRAF+ pacientov zlepšujú prognózu.

Štádium III sa podľa kritérií TNM ďalej rozdeľuje na 4 podkategórie s výraznými rozdielmi v prognóze, pričom iba časť pacientov v štádiu III má pokročilý MM. Podľa retrospektívnej analýzy patientskych dát liečených od roku 1998 v štádiách I-III bolo v štádiu IIIA 5-ročné prežívanie 93%, v IIIB 83%, v IIIC 69% a v IIID 32% [12]. Údaje o Podľa novších dát American Cancer Society z registra SEER medzi rokmi 2011-2017 bolo 5-ročné prežívanie pacientov so vzdialenými metastázami 30% a s regionálnym rozšírením 68% [13]. Podľa najnovších dát z anglickej populácie u pacientov diagnostikovaných medzi rokmi 2015-2019 bola miera 1-ročného prežívania pri pacientoch v štádiu I 98,2 %, v štádiu III 95,3% a pri pacientoch v štádiu IV 55,8% [14]. Z rovnakých dát bola miera 4-ročného prežívania u pacientov v štádiu III 76,3% a IV 35,1 %, údaje o 5-ročnom prežívaní neboli pri štádiu IV dostupné.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

MM tvorí približne 4 % všetkých kožných nádorov. Patrí medzi najzhubnejšie nádory so schopnosťou metastázovať do pľúc, mozgu a srdca, pričom spôsobuje až 90 % mortality na kožné nádory [15] a 1,3% úmrtí [16] na všetky typy rakoviny v EÚ. MM je na Slovensku 12. najčastejšie diagnostikovaná malignita, 17. v mortalite. Slovensko má podľa odhadov ECIS v roku 2020 najvyššiu mieru úmrtnosti (ASR) na MM spomedzi krajín EÚ-27.

3.1.3. Cesta pacienta

Na Slovensku neexistujú oficiálne klinické usmernenia pre diagnostiku a liečbu pacientov s MM. DR do FER zahrnul odporúčania najmä podľa medzinárodných štandardov ESMO, NCCN a ČOS. Odborník A sa vyjadril, že na Slovensku sa používajú ESMO a NCCN odporúčania.

Diagnostika ochorenia (A0024) [17]

Klinickú diagnostiku vykonáva dermatológ, alebo dermato-onkológ. Oslovený klinický odborník A sa vyjadril, že pMM je v súčasnosti diagnostikovaný cestou návštevy praktického lekára a následne u dermatovenerológa, alebo pri metastatickom ochorení aj cez všeobecné interné, chirurgické alebo ortopedické vyšetrenia pri zisťovaní príčin bolesti, zvýšených pečeňových enzýmov a pod.

V diagnostike MM je dôležitá dôkladná anamnéza so zameraním sa na výskyt melanómu a početných pigmentových névov u príbuzných, spôsob opaľovania, údaje o opakovanom spálení kože v minulosti, pobyt v soláriu, realizáciu invazívneho výkonu v postihnutej oblasti, fototyp.

Následne dermatológ vykoná vizuálne vyšetrenie kože voľným okom. Podľa ESMO odporúčaní pre diagnostiku, liečbu a následnú liečbu melanómu (ďalej len „ESMO 2019“) je základom diagnostiky pravidlo ABCD a taktiež pravidlo tzv. „ugly duckling“ [17].

- Metóda ABCD zohľadňuje:
 - A** – asymmetry – asymetria;
 - B** – border irregularities – nepravidelné okraje, výbežky;
 - C** – colour heterogeneity – nepravidelná farba;
 - D** – dynamics – zmeny vo farbe, vystúpení a priemere alebo **Diameter** (riziko pri >6mm);
- Metóda „ugly duckling“ používa predpoklad, že jednotlivé névy u jedinca sú podobné a melanóm sa od nich zvyčajne odlišuje.

Presnosť vizuálnej diagnostiky zvyšuje vykonanie dermatoskopie alebo iných pomocných zobrazovacích metód. V praxi sa najčastejšie využíva ručný dermatoskop, ktorý má približne 10-násobné zväčšenie. Pre MM je typická asymetria, heterogénne sfarbenie s rôznymi odtieňmi čiernej, hnedej, sivej a ružovej farby.

Určenie klinického štádia sa vykonáva fyzickým vyšetrením a pri vyššom riziku aj zobrazovacími metódami (USG, CT, MRI) na prítomnosť podozrivých lézií, postihnutie lymfatických uzlín, vzdialených metastáz. Preferovaná je TNM klasifikácia podľa AJCC⁷ z roku 2017.

Definitívna diagnóza MM sa stanovuje až pri histopatologickom vyšetrení exstirovaného nádoru. U pacientov s metastatickým alebo neresektovateľným nádorom sa indikuje vyšetrenie V600 mutácie na BRAF géne, jej prítomnosť ovplyvňuje možnosti liečby. Ďalší postup liečby závisí od klinického štádia, teda miery postihnutia organizmu ochorením.

⁷ z angl. American Joint Committee on Cancer

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [11]

V skorších štádiách ochorenia je zvyčajne včasné chirurgické odstránenie primárneho tumoru kuratívne. Pacientom po odstránení môže byť v závislosti od štádia ochorenia indikovaná ajduventná liečba, pričom je dôležitá pravidelná kontrola kvôli riziku recidívy.

Pacienti s neoperabilným/metastázujúcim MM nemajú možnosť kuratívnej liečby. Odporúčaná systémová liečba zahŕňa imunoterapiu a cieľnú terapiu, ktoré v posledných rokoch výrazne zlepšili prežívanie pacientov s pMM. Imunoterapia zahŕňa liečbu anti-PD-1 a/alebo anti-CTLA-4 a to:

- anti-PD-1 v monoterapii
 - o nivolumab (skr. „NIVO“)
 - o alebo pembrolizumab („PEM“)
- nivolumab (anti-PD-1) v kombinácii s ipilimumabom (anti-CTLA-4)

Cieľná terapia BRAF inhibítormi (skr. BRAFi - vemurafenib, dabrafenib a encorafenib) a MEK inhibítormi (MEKi – cobimetinib, trametinib a binimetinib), resp. ich kombináciou sa využíva u pacientov s BRAF mutáciou.

ESMO 2019/ESMO 2020

Kedže liečba MM sa v ostatných rokoch výrazne vyvíja, ESMO aktualizovala niektoré svoje odporúčania z roku 2019 pre liečbu metastatického MM v roku 2020 (ďalej len ESMO 2020) [18]. DR vo FER používa odporúčania ESMO z roku 2019.

ESMO zatiaľ nemá jednoznačné klinicky podložené odporúčania pre výber medzi imunoterapiou a cieľnou terapiou v prvej línii liečby BRAF+ pMM (ESMO 2020). Na zodpovedanie tejto otázky aktuálne prebiehajú 2 štúdie (SECOMBIT a DREAMseq), nepriame porovnania zatiaľ naznačujú, že imunoterapia má lepšie dlhodobé výsledky, zatiaľ čo cieľná liečba má rýchlejší účinok. ESMO 2020 preto odporúča zvážiť vhodnosť nasadenia imunoterapie na základe stavu pacienta a cieľov liečby a v prípade, že je pacient vhodný na imunoterapiu je odporúčané zvážiť jej nasadenie, vzhľadom na dlhodobé výsledky. ESMO 2019 odporúča anti-PD-1 alebo kombináciou anti-PD-1 a ipilimumab ako štandard liečby v prvej línii bez ohľadu na mutáciu.

Pacienti s neoperabilným MM v štádiu III/IV bez mutácie BRAF

- **v prvej línii** je odporúčaná
 - o monoterapia nivolumabom alebo pembrolizumabom [I,A]
 - o alebo nivolumab v kombinácii s ipilimumabom [I,A]
 - o skupinu pacientov v štádiu IIIB a IVM1a (podľa AJCC 7. vydania) je tiež možné indikovať liečbu T-VEC (intralezinálny talimogén laherparepvek) [I,B]
- **v druhej línii** je odporúčaná klinická štúdia, alebo opakovanie imunoterapie, a to:
 - o ipilimumab, ak nebol podaný v predch. línii alebo
 - o nivolumab alebo pembrolizumab, ak po zlyhaní imunoterapie bola podaná ďalšia lúnia [II,B] alebo
 - o ipilimumab+nivolumab, ak neboli podané v predch. liečbe [IV,C]

Pacienti s neoperabilným MM v štádiu III/IV s mutáciou BRAF

1. pacienti vhodní na imunoterapiu v 1L
 - **v prvej línii** je odporúčaná liečba ako u pacientov bez mutácie BRAF
 - **v druhej línii** je odporúčaná kombinácia BRAF inhibítorov (vemurafenib dabrafenib, encorafenib) s MEK inhibítormi (cobimetinib, trametinib, binimetinib) [I,A]
 - **v tretej línii** je možné zvážiť klinickú štúdiu, alebo opakovanie imunoterapie
2. pacienti nevhodní na imunoterapiu v 1L
 - **v prvej línii** je odporúčaná kombinácia BRAF inhibítorov (vemurafenib dabrafenib, encorafenib) s MEK inhibítormi (cobimetinib, trametinib, binimetinib) [I,A]
 - **v druhej línii** je odporúčaná liečba ako u pacientov 1L BRAF-
 - **v tretej línii** je možné zvážiť klinickú štúdiu, alebo opakovanie imunoterapie

V prípade, že nie je možná účasť na klinických štúdiách alebo nie sú dostupné nové liečivá (imunoterapia/cielená terapia) môže byť podľa ESMO 2019 použitá cytotoxická liečba, a to dakarbazín (skr. DTIC) alebo temozolomid. Táto liečba má preukázaný nižší prínos než biologická liečba.

Klinická prax na Slovensku

Pre pacientov bez mutácie BRAF v čase začiatku tohto hodnotenia na Slovensku nebola hradená žiadna z vyššie uvedených odporúčaných liečob. Od roku 2018 do 30.4.2022 bol v indikácii liečby pMM zaradený do ZKL pembrolizumab (liek Keytruda), ktorý bol následne dekategorizovaný a opätovne posudzovaný MZ SR. MZ SR vydalo 15.10.2022 pozitívne rozhodnutie⁸ a liek je od 1.1.2023 zaradený v ZKL. DR v žiadosti na základe žiadosti lieku Keytruda predpokladá, že pacienti by pri nedostupnosti PEM užívali chemoterapiu – dakarbazín (skr. DTIC), ktorý nie je zaradený v ZKL, ale hradí sa na výnimku.

Pre BRAF+ pacientov je dostupná liečba monoterapiou alebo kombináciou BRAFi a MEKi, konkrétne sú dostupné:

- BFAFi: vemurafenib, dabrafenib, enkorafenib
- MEKi: kobimetinib, trametinib, binimetinib

⁸ rozhodnutie S23173-2022-OKCHL-14082

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001) [1, 19]

Nivolumab (NIVO)

Nivolumab (skr. NIVO) je ľudská monoklonálna protilátka (human monoclonal antibody, HuMAb) imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, pre ktorý je preukázané, že sa podieľa na kontrole imunitných odpovedí T-buniek. NIVO zosilňuje odpovede T-buniek vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády PD-1 väzby ligandov PD-L1 a PD-L2.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu NIVO v 2 silách:

- infúzny koncentrát 1x4 ml - 40 mg liečiva
- infúzny koncentrát 1x10 ml - 100 mg liečiva

Na Slovensku požaduje DR kategorizáciu NIVO v monoterapii. DR v návrhu indikačného obmedzenia pre indikáciu MM nešpecifikuje líniu liečby.

Komparátory (B0001)

Na základe analýzy spoločnosti PHARM-In, na ktorú sa vo FER odvoláva aj DR, považujeme za relevantné komparátory [6]:

- v prvej línii liečby
 - v BRAF+ populácii pembrolizumab (skr. PEM) a kombinácie DAB+TRA a ENK+BIN.
 - v BRAF WT populácii PEM.
- v druhej línii liečby
 - v BRAF+ populácii pembrolizumab (skr. PEM) a kombináciu DAB+TRA.
 - v BRAF WT populácii dakarbazín (skr. DTIC).

DR nepovažuje za relevantný komparátor pembrolizumab (liek Keytruda), keďže liek v čase podania žiadosti nebol zaradený v ZKL. Liek Keytruda bol zaradený v ZKL od 1.12.2018 do 30.4.2022. Následne sa o jeho zaradení do ZKL v predmetnej indikácii opätovne rozhodovalo, pričom 15.10.2022 vydalo MZ SR rozhodnutie 1. stupňa o jeho zaradení. Podľa NIHO je PEM plnohodnotný komparátor v 1. línii pre celú populáciu, v druhej línii pre populáciu BRAF WT.

Tabuľka 2: Súčasné zastúpenie liečby pMM - 1. a 2. línia

BRAF WT	1. línia	2. línia
Dakarbazín**	3,20%	79,55%
Paklitaxel*+karboplatina*	1,60%	4,55%
Cisplatina**+karboplatina*	0,00%	0,90%
Nivolumab**	1,15%	n/a
Pembrolizumab	94,05%	9,05%
Vinorelbín*+docetaxel *	n/a	0,00%
Vinorelbín*	n/a	3,20%
Ipilimumab**+nivolumab**	n/a	1,15%
Fotemustín	n/a	1,60%
Spolu	100,00%	100,00%

BRAF +	1. línia	2. línia
Dakarbazín**	0,00%	6,40%
Paklitaxel*+karboplatina*	n/a	0,00%
Cisplatina**+karboplatina*	n/a	0,00%
Fotemustín	n/a	0,00%
Dabrafenib+trametinib	51,45%	15,45%
Enkorafenib+binimetinib	16,05%	4,55%
Vemurafenib+kobimetinib	5,20%	0,90%
Pembrolizumab	27,30%	72,70%
Spolu	100,00%	100,00%

Pozn: * liek v zmysle SPC liekov zaradených v ZKL nie je indikovaný na liečbu malígneho melanómu; ** liek sa nenachádza v Zozname kategorizovaných liekov

Zdroj: [6]

Pembrolizumab (PEM) [20]

PEM je rovnako ako NIVO humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1(PD-1). Odporúčaná dávka PEM u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. Pacienti sa podľa SPC majú liečiť PEM do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (a až do maximálnej dĺžky trvania liečby, ak je pre indikáciu stanovená). Pozorovali sa atypické odpovede (t. j. počiatočné prechodné zväčšenie veľkosti nádoru alebo nové malé lézie počas prvých niekoľkých mesiacov, po ktorých nasledovalo zmenšenie nádoru). U klinicky stabilizovaných pacientov s počiatočným dôkazom progresie ochorenia sa odporúča pokračovať v liečbe až dovtedy, kým sa progresia ochorenia nepotvrdí.

Dakarbazín (DTIC)

DTIC je chemoterapia. Je podávaný lekárom a to:

- v monoterapii v dávkach 200 až 250 mg/m² telesného povrchu/deň ako i.v. injekcia počas 5 dní každé 3 týždne.
- ako alternatíva k intravenózne bolusovej injekcii môže byť dakarbazín podaný ako krátkodobá infúzia (počas 15 – 30 minút).
- možné je tiež podať 850 – 1 000 mg/m² telesného povrchu 1. deň a potom raz každé 3 týždne ako intravenóznou infúziou.

Na Slovensku nie je DTIC kategorizovaný, je hradený cez výnimkový režim.

BFAFi a MEKi

BRAF a MEK inhibítory sú určené pre pacientov s pMM s pozitívitou mutácie V600 génu BRAF. Tieto lieky sa užívajú v tabletovej forme. Na Slovensku sú nižšie uvedené kombinácie kategorizované od roku 2019. V indikačných obmedzeniach je pri jednotlivých liekoch uvedená podmienka, aby pacienti neboli predliečení kombináciou BRAFi a MEKi.

Dabrafenib + Trametinib [21]

Odporúčaná dávka DAB v monoterapii alebo v kombinácii s TRAM je 150 mg (dve 75 mg kapsuly) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg). Odporúčaná dávka TRAM, pokiaľ sa užíva v kombinácii s DAB, je 2 mg jedenkrát denne.

Enkorafenib + Binametinib [22]

Odporúčaná dávka ENC je 450 mg (šesť 75 mg kapsúl) jedenkrát denne, ak sa užíva v kombinácii s BIN. Odporúčaná dávka BIN je 45 mg (tri 15 mg tablety) dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 90 mg, v intervale približne 12 hodín.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- DR v žiadosti považuje za relevantný komparátor aj kombináciu vemurafenib+kobimetinib. Táto kombinácia má podľa vyššie uvedeného zdroja (Tabuľka 2) relatívne nízke zastúpenie v oboch líniách, preto podľa NIHO nie je relevantným komparátorom.
- V druhej línii liečby BRAF+ pacientov má kombinácia ENC+BIN relatívne nízke zastúpenie, preto ju nepovažujeme za relevantný komparátor v tejto línii.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008)

NIVO sa podáva intravenózne, liečbu musia začať a viesť lekári, ktorí majú skúsenosť s liečbou rakoviny. Odporúčaná dávka je buď 240 mg počas 30 minút každé 2 týždne, alebo 400 mg počas 60 minút každé 4 týždne. Formy podávania a dávkovanie komparátorov je uvedené v predchádzajúcej časti.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020)

EMA schválila použitie lieku Opdivo v krajinách Európskej únie dňa 19.06.2015. Schválené sú tieto indikácie (uvedený je iba všeobecný zoznam indikácií, podrobnejší popis jednotlivých indikácií je možné nájsť v SPC lieku OPDIVO):

1. Melanóm
2. Adjuvantná liečba melanómu
3. Nematobunkový karcinóm pľúc (Non-small cell lung cancer, NSCLC)
4. Malígny mezotelióm pleury (Malignant pleural mesothelioma, MPM)
5. Karcinóm z renálnych buniek (Renal cell carcinoma, RCC)
6. Klasický Hodgkinov lymfóm (Classical Hodgkin lymphoma, cHL)
7. Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku (Squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)
8. Uroteliálny karcinóm
9. Adjuvantná liečba uroteliálneho karcinómu
10. Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer, CRC) s deficitom opravy chybné spárovaných báz (mismatch repair deficient, dMMR) alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H)
11. Karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)
12. Adjuvantná liečba karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia (oesophageal cancer, OC alebo gastro-oesophageal junction cancer, GEJC)
13. Adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia (gastro-oesophageal junction, GEJ) alebo pažeráka

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1]

Indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov v monoterapii na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Navrhovaná úhrada vychádzajúca z európskej referenčnej ceny pre liek Opdivo je 455,81 € za balenie lieku 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg (liek.inj.skl.) a 1187,35 € za balenie lieku 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg (liek.inj.skl.). Neverejná úhrada navrhovaná DR v indikácii pMM pre balenie 40 mg (liek.inj.skl.) je ■■■ € a pre balenie 100 mg (liek.inj.skl.) je ■■■ € [1].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 02/2016 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu NIVO v monoterapii pMM [23].
- V ČR je NIVO hrazený v predmetnej indikácii na základe rozhodnutia z 11/2016. SUKL stanovil indikačné obmedzenie iba pre pacientov bez predchádzajúcej systémovej protinádorovej liečby s týmito podmienkami:
 - a) „pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
 - b) pacientova předpokládaná doba života je delší než 4 měsíce;
 - c) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozgových metastáz, primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS;
 - d) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
 - e) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);
 - f) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5 ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2.5x 10⁹/l, počet neutrofilů větší nebo roven 1.5x 10⁹/l, počet trombocytů větší nebo roven 100x 10⁹/l).
 - g) Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 – 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie.“

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos NIVO voči DTIC a ENC+BIN a DAB+TRAM na základe výsledkov štúdií CheckMate 066 a 067 a na základe nepriameho porovnania.

Klinický odborník A uviedol, že očakáva významný klinický prínos v porovnaní so štandardom starostlivosti, v ktorej však nepočíta s kategorizovaným PEM.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

DR nepredložil dôkaz o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti NIVO v 2. línii liečby, preto NIHO hodnotí iba 1. líniu liečby.

Prínos NIVO v prvej línii liečby pMM bol preukázaný na základe klinických štúdií CheckMate 066 a 067, ktoré však nepreukazovali účinnosť voči relevantným komparátorom podľa NIHO. V ramene s NIVO v štúdiu CheckMate 067 pri minimálnom 6,5-ročnom sledovaní bol medián OS 36,9 mesiaca a medián PFS 6,9 mesiaca. 6,5-ročná miera OS bola 42% a miera PFS bola 29%.

Z dôvodu absencie priamych dôkazov hodnotíme komparatívnu účinnosť NIVO na základe nepriameho porovnania. Podľa výsledkov NMA dodanej DR (ďalej „DR NMA“) pre 1. líniu liečby pMM, v ukazovateli OS preukázal NIVO z relevantných komparátorov štatisticky významný prínos iba voči DAB+TRAM, voči ostatným komparátorom nebol prínos štatisticky významný. Z toho dôvodu predpokladáme v ukazovateli OS obdobnú účinnosť NIVO s ENC+BIN a s PEM. Voči kombinácii DAB+TRAM preukázal NIVO prínos v OS od 12. mesiaca liečby (OS HR v 12. mes. pre DAB+TRAM vs NIVO: ■■■; CrI 95%: ■■■).

DR nedodal adekvátne porovnanie NIVO s komparátormi v ukazovateli PFS. Výsledky z DR NMA a MAIC, ktoré dodatočne dodal DR, sú prezentované vo forme NIVO+IPI vs komparátory. Z týchto výsledkov nie je možné robiť jednoznačné závery o komparatívnej účinnosti NIVO v ukazovateli PFS, najmä z pohľadu štatistickej signifikantnosti. Pri hodnotení nákladovej efektívnosti sme na základe DR NMA predpokladali nevýznamný rozdiel v ukazovateli PFS medzi NIVO a PEM z dôvodu prekrytia intervalov spoľahlivosti a molekulárnej podobnosti. Zároveň sme predpokladali významný rozdiel v PFS medzi NIVO a komparátormi ENC+BIN a DAB+TRAM.

Z DR NMA vyplýva porovnateľná bezpečnosť NIVO a relevantných komparátorov, avšak nie sú dostupné všetky potrebné výsledky. Podľa výsledkov NMA dodanej DR pre 1. líniu liečby neboli zistené štatisticky významné rozdiely v ukončení liečby z dôvodu NÚ medzi NIVO a všetkými relevantnými komparátormi. Podľa výsledkov NMA Franken et al., nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo výskyte NÚ 3. a 4. stupňa medzi NIVO a komparátormi DAB+TRAM a PEM. Výsledky v ukazovateli výskyt NÚ 3. a 4. stupňa nie sú dostupné pre porovnanie NIVO vs ENC+BIN.

Výsledky DR NMA sú spojené s neistotou z dôvodu heterogenity populácií, dizajnu zahrnutých klinických štúdií a kvôli niektorým ďalším predpokladom a metodickým nedostatkom, pre ktoré nie je možné adekvátne vyhodnotiť validitu a kredibilitu dodanej NMA. Neistota je spojená aj s neskôr dodaným MAIC.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

V rámci klinickej účinnosti boli hodnotené ukazovatele definované v PICO časti 1.2.

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidity

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie pacientov do progresie, definované ako čas od randomizácie do progresie ochorenia hodnotenej investigátorom alebo smrti.

Kvalita života

Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. health-related quality of life, HRQoL) podľa patientskeho dotazníka EORTC-QLQ-C30 je definovaná ako vnímaná kvalita života pacienta, zahŕňa multidimenzionálne meranie fyzického a duševného zdravia podľa patientskeho dotazníka. Dotazník je určený pre onkologických pacientov a meria kvalitu ich života v oblastiach funkčného stavu, symptómov ochorenia a celkovej kvality života.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (skr. RCTs), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u pacientov s pMM, u ktorých bol podávaný NIVO a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 3 štúdie (viď Tabuľka 3), pričom ale ani v jednej z nich nebol relevantný komparátor. DR postavil žiadosť o kategorizáciu na výsledkoch štúdií CheckMate 066 a CheckMate 067, ktoré vstupovali do nepriameho porovnania. Štúdia CheckMate 037 sa pre výskumnú otázku ukázala v slovenskom kontexte ako nerelevantná, keďže do tejto štúdie vstupovali pacienti, ktorým zlyhala liečba anti CTLA-4, t.j. ipilimumabom (skr. IPI), ktorý nie je na Slovensku hrađený a používaný.

Tabuľka 3: Randomizované kontrolované štúdie fázy 3 s liečivom NIVO

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie
NCT01721772	CheckMate 066	NIVO	DTIC	418	05/2021
NCT01844505	CheckMate 067	NIVO; NIVO+IPI	IPI	945	03/2024*
NCT01721746	CheckMate 037	NIVO	ICC (DTIC alebo karboplatina+paclitaxel)	405	12/2020

Zdroj: [24, 25, 26]

Popis klinických štúdií CheckMate 066 a CheckMate 067

Základná charakteristika štúdií:

Štúdie CheckMate 066 a CheckMate 067 boli randomizované dvojito zaslepené klinické štúdie fázy 3 u pacientov s predtým neliečeným neresektovateľným MM v štádiu III/IV.

V štúdiu CheckMate 066 boli pacienti pri randomizácii rozdelení do dvoch ramien. V intervenčnom ramene (n=210) pacienti dostávali NIVO, v ramene komparátora (n=208) pacienti dostávali DTIC (Obrázok 1). NIVO bol podávaný v i.v. forme v dávke 3 mg/kg počas 60 minút každé 2 týždne, neskôr mohli pacienti prejsť na režim 480 mg NIVO každé 4 týždne. DTIC bol podávaný v i.v. forme v dávke 1000 mg/m² každé 3 týždne. Primárnymi ukazovateľmi boli OS a miera OS, sekundárnymi ukazovateľmi boli PFS, miera PFS, ORR, OS podľa expresie PD-L1 a zmena HRQoL. Štúdia CheckMate 066 bola pôvodne zaslepená, po neplánovanej interim analýze však bol v 06/2022, t.j. 18 mesiacov po randomizácii z dôvodu výrazného zlepšenia OS povolený crossover z ramena DTIC do ramena NIVO. Celkovo prešlo po DTIC na NIVO 37 pacientov, z toho 31 po formálnom povolení crossoveru a 6 pacientov, ktorí pred formálnym povolením crossoveru dostávali NIVO ako následnú liečbu po DTIC [27].

V štúdiu CheckMate 067 boli pacienti pri randomizácii rozdelení do troch ramien. V prvom experimentálnom ramene dostávali pacienti NIVO v dávke 1mg/kg spolu s IPI 3mg/kg každé 3 týždne počas 4 dávok a potom NIVO 3mg/kg každé 2 týždne. V druhom experimentálnom ramene dostávali pacienti NIVO 3mg/kg každé 2 týždne. V treťom ramene dostávali IPI 3mg/kg každé 3 týždne počas 4 dávok (Obrázok 2). Rozdiely medzi dvoma skupinami obsahujúcimi NIVO sa hodnotili popisne. Vo všetkých troch ramenách boli pacienti liečení do zdokumentovanej progresie ochorenia, ukončenia z dôvodu toxicity, stiahnutia súhlasu alebo oficiálneho ukončenia štúdie. Primárnymi ukazovateľmi boli PFS, miera PFS, OS a miera OS. Sekundárnymi ukazovateľmi boli PFS a OS pre porovnanie NIVO+IPI vs NIVO, ORR, PFS a OS podľa expresie PD-L1 a zmena v ukazovateľoch kvality života podľa dotazníka EORTC QLQ-C30.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Obe štúdie zahŕňali pacientov starších ako 18 rokov s neliečeným a histologicky potvrdeným MM v štádiu III alebo IV podľa AJCC a ECOG skóre 0 alebo 1. Do oboch štúdií nemohli byť zaradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, okulárnym melanómom alebo s aktívnymi metastázami v mozgu alebo s leptomeningeálnymi metastázami. V oboch štúdiách mali pacienti povolenú predchádzajúcu adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu, ak sa ukončila minimálne 6 týždňov pred randomizáciou.

Štúdia CheckMate 066 zahŕňala iba pacientov bez mutácie V600 na BRAF géne. Pacienti s mutáciou alebo s neznámym/neurčitým statusom mutácie neboli do štúdie zaradení. Štúdia CheckMate 067 zahŕňala aj pacientov s mutáciou na BRAF géne.

Opis populácie v štúdiách:

Mediánový vek v čase začatia štúdie CheckMate 066 bol 65 rokov, 59 % pacientov bolo mužov. 64 % pacientov malo skóre ECOG 0, 34% pacientov malo skóre 1. 61 % pacientov malo metastázy v štádiu M1c. 16% pacientov malo predchádzajúcu adjuvantnú liečbu.

V štúdiu CheckMate 067 bol priemerný vek začatia štúdie 60 rokov, 65% pacientov bolo mužov. 73% pacientov malo ECOG skóre 0 a 58% pacientov malo metastázy v štádiu M1c. 32% pacientov malo mutáciu BRAF.

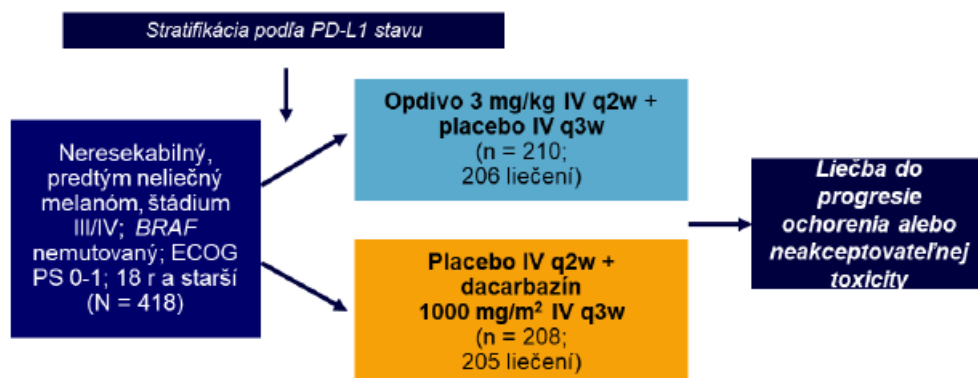
Čas analýzy dát:

DR predložil pre štúdiu CheckMate 066 výsledky pri minimálne 5-ročnom sledovaní. Pri štúdiu CheckMate 067 predložil DR vo FER výsledky z 5-ročného aj 6,5-ročného sledovania, s mediánom sledovania pri ramene NIVO 36 mesiacov.

Do nepriameho porovnania predloženého DR vstupujú výsledky oboch štúdií z 5-ročného sledovania. Po 2. výzve DR predložil v neverejnom dokumente aj opis výsledkov CheckMate 067 pre PFS a OS z novších sledovaní, najnovšie v 90. mesiaci a zároveň dodal aktualizáciu NMA pre OS na základe 72-mesačných dát. V odpovedi na 2. výzvu DR nedodal aktualizáciu NMA pre PFS s odôvodnením na nedostatok času. V 4. výzve bol DR vyzvaný na dodanie najnovších KM dát pre PFS, OS a TTD⁹ a aktualizáciu NMA pre PFS o najnovšie dáta. DR tieto údaje nedodal s odôvodnením, že opis novších výsledkov, ktorý poskytol v predchádzajúcej odpovedi naznačuje, že modelované krivky OS a PFS pre NIVO sú podhodnotené voči skutočným výsledkom a preto je prístup DR konzervatívny. Pri hodnotení nákladovej efektívnosti, konkrétne pri posudzovaní vizuálneho fitu jednotlivých parametrizácií kriviek NIVO, IPI a NIVO+IPI používame výsledky z 90-mesačného sledovania, ktoré DR zverejnil vo forme prezentácie.

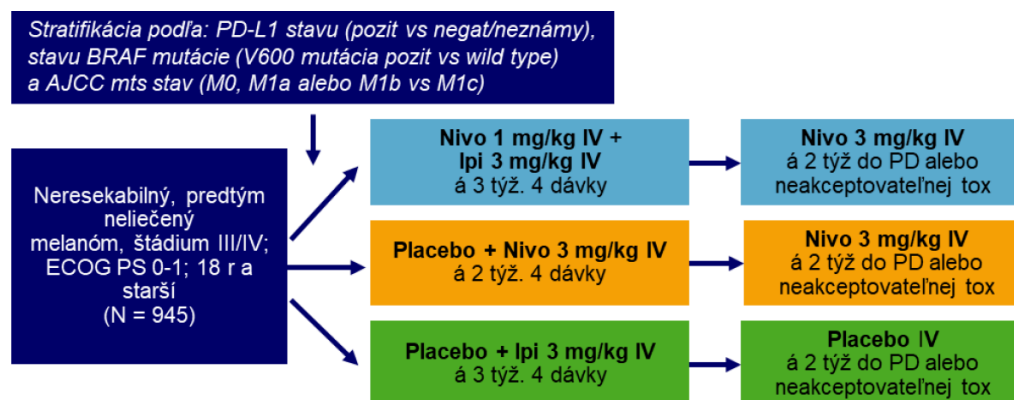
⁹ z angl. time to treatment discontinuation = čas do ukončenia liečby

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie Check Mate 066



Zdroj: [1]

Obrázok 2: Dizajn štúdie CheckMate 067



Zdroj: [1]

Nepriame porovnania

Sieťová meta-analýza poskytnutá DR (skr. DR NMA) [28]

Keďže neexistuje priame porovnanie účinnosti NIVO s komparátormi BRAFi+MEKi a s PEM, DR predložil verejnú sieťovú meta-analýzu. DR NMA porovnáva účinnosť a bezpečnosť rôznych terapií predtým neliečeného pMM, vrátane kombinácie NIVO+IPI a monoterapie NIVO. Účinnosť bola hodnotená pomocou ukazovateľov OS, PFS a ORR. Bezpečnosť bola hodnotená pomocou ukazovateľov ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich účinkov a ukončenie liečby. V pláne bolo uskutočniť aj analýzu pre ukazovateľ nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa, avšak pre tento ukazovateľ nebola dostatočná sieť. DR dodal v prílohe ku žiadosti NMA, ktorá vychádzala z minimálne 60-mesačného sledovania v štúdiu CheckMate 067. V odpovedi na 2. výzvu dodal DR aktualizáciu NMA pre OS, na základe 72-mesačného sledovania.

DR zvolil pre ukazovatele OS a PFS dva typy modelov, a to model s predpokladom konštantných HR a model s využitím frakčných polynómov 2. stupňa, ktorého výsledky prezentuje pomocou časovo-závislých HR (Tabuľka 4). DR kvôli neproporcionálnosti rizík preferuje model s využitím frakčných polynómov 2. stupňa. Pre ukazovateľ ORR sú z DR NMA dostupné výsledky iba vo forme konštantných HR.

Nepriame MAIC porovnanie (skr. MAIC) [29; 30]

DR v analýze scenárov doložil aj výsledky modelovania s OS a PFS krivkami BRAFi+MEKi na základe výstupov nepriameho MAIC porovnania NIVO+IPI s BRAFi+MEKi. DR argumentuje, že krivky prežívania modelované na základe MAIC sa zdajú bližšie k publikovaným výsledkom registračných štúdií než výsledky, resp. modelovanie na základe výsledkov z DR NMA, a to najmä pri PFS. Keďže vo FER DR nedodal žiadne podrobné informácie k MAIC, bol v rámci 4. výzvy požiadaný o ich doplnenie. DR v odpovedi čiastočne vysvetlil postup a v prílohe doplnil neverejný poster k MAIC z roku 2018 [29], ktorého výstupy sa zhodujú s publikovaným článkom z roku 2019 [30]. V oboch publikáciách je porovnanie uskutočnené iba pre kombináciu NIVO+IPI vs DAB+TRAM a VEM+COB, a výsledky sú prezentované iba vo forme NIVO+IPI vs komparátory, pričom nezahŕňajú samostatný NIVO. Z tohto dôvodu na základe daného MAIC nie je možné vyhodnotiť komparatívnu účinnosť NIVO vs ENC+BIN a DAM+TRAM. V analýze scenárov DR modeluje na základe MAIC aj krivku ENC+BIN. Predpokladáme preto, že DR v modelovaní nevychádzal z uskutočnenej analýzy z roku 2019, ale z novej publikácie rovnakého základného kolektívu autorov, publikovanej v roku 2021 [31]. Výsledky tejto verzie MAIC v ukazovateli PFS prezentujeme v časti 4.2.3.

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001)

V ukazovateli OS preukázal NIVO podľa výsledkov DR NMA štatisticky významný prínos iba voči DAB+TRAM, voči ostatným komparátormi nebol prínos štatisticky významný, preto predpokladáme obdobnú účinnosť NIVO s ENC+BIN a s PEM v prvej línii liečby pMM.

Podľa výsledkov DR NMA u predtým neliečených pacientov s pMM dosiahol NIVO štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli OS voči komparátoru DAB+TRAM v 12. mesiaci liečby (OS HR pre DAB+TRAM vs NIVO: ■ CrI 95%: ■) a v ďalších mesiacoch, pričom v 72. mesiaci dosiahla kombinácia DAB+TRAM v porovnaní s NIVO OS HR ■ (CrI 95%: ■). V 3. mesiaci bola kombinácia DAB+TRAM štatisticky signifikantne účinnejšia (OS HR ■ CrI 95%: ■).

V porovnaní s komparátormi ENC+BIN a PEM dosiahol NIVO štatisticky nevýznamné zlepšenie OS od 6. mesiaca liečby, pričom v 3. mesiaci bol výsledok NIVO štatisticky nevýznamne horší. V 72. mesiaci dosiahlo OS HR PEM vs NIVO ■ (CrI 95%: ■) a ENC+BIN vs NIVO ■ (CrI 95%: ■).

Tabuľka 4: Časovo-závislé HR pre ukazovateľ OS, fixed-effect model, komparátory vs NIVO – 1. lúnia liečby

HR (CrI 95%) vs NIVO	DAB+TRAM	ENC+BIN	PEM
3 mesiace	■	■	■
6 m	■	■	■
9 m	■	■	■
12 m	■	■	■
18 m	■	■	■
24 m	■	■	■
30 m	■	■	■
36 m	■	■	■
42 m	■	■	■
48 m	■	■	■
54 m	■	■	■
60 m	■	■	■
66 m	■	■	■
72 m	■	■	■

Pozn.: sivou farbou sú podfarbené bunky, v ktorých je v NMA použitá extrapolácia, hrubým písmom sú zvýraznené hodnoty, ktoré sú štatisticky významné

Zdroj: [32]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

DR vo FER ani v prílohách nepredložil porovnanie NIVO vs komparátory v ukazovateli PFS. Výsledky z NMA, ktoré DR predložil boli vo forme NIVO+IPI vs komparátory. NIHO opakovane vyzval DR na doloženie aktualizovanej NMA pre PFS s výsledkami vo forme NIVO vs komparátory, avšak DR takéto porovnanie nepredložil najskôr s odvolaním na nedostatok času a neskôr s odôvodnením lepších výsledkov v neskorších pozorovaniach. Nie je preto možné jednoznačne vyhodnotiť, či existuje štatisticky významný rozdiel v PFS medzi NIVO a relevantnými komparátormi.

V Tabuľka 5 sú prezentované výsledky DR NMA v ukazovateli PFS ako ich dodal DR v prílohe k žiadosti. Na základe týchto výsledkov je možné predpokladať, že neexistuje štatisticky významný rozdiel v PFS medzi NIVO a PEM, keďže intervaly spoľahlivosti príslušných HR sa vo všetkých mesiacoch analýzy prekrývajú. Pri porovnaní s DAB+TRAM a ENC+BIN sú vstupy za BRAFi+MEKi extrapolované od 24. mesiaca. V Tabuľka 6 sú pre porovnanie zobrazené výsledky z MAIC pre NIVO+IPI vs ENC+BIN a DAM+TRAM. Výsledky z DR NMA a MAIC sa výrazne odlišujú, najmä v období po 12. mesiacoch. Výberu vhodného modelovania kriviek PFS pre DAB+TRAM a ENC+BIN, resp. rozdieloch v klinickej plauzabilite modelovania na základe výsledkov DR NMA a MAIC sa podrobnejšie venujeme v časti 5.2.4.

Tabuľka 5: Časovo-závislé HR pre ukazovateľ PFS z DR NMA, fixed-effect model, NIVO+IPI vs komparátory – 1. línia liečby

HR (CrI 95%) NIVO+IPI vs	NIVO	DAB+TRAM	ENC+BIN	PEM
3 mesiace				
6 m				
9 m				
12 m				
18 m				
24 m				
30 m				
36 m				
42 m				
48 m				
54 m				
60 m				

Pozn.: sivou farbou sú podfarbené bunky, v ktorých je v NMA použitá extrapolácia, hrubým písmom sú zvýraznené hodnoty, ktoré sú štatisticky významné

Zdroj: [28]

Tabuľka 6: Výsledky MAIC pre PFS, NIVO+IPI vs BRAFi+MEKi – 1. línia liečby

NIVO+IPI vs	DAB+TRAM	ENC+BIN
HR (95% CI), celý časový horizont	0,73 (0,55;0,96)	0,88 (0,63;1,21)
HR (95% CrI), 0-12 mesiacov	0,93 (0,68;1,24)	1,19 (0,83;1,71)
HR (95% CrI), 13-60 mesiacov	0,22 (0,12;0,41)	0,21 (0,10;0,43)

Zdroj: [31]

Kvalita života (D0012, D0013)

DR nepredložil porovnanie NIVO s relevantnými komparátormi v ukazovateľoch kvality života. V žiadosti DR predpokladá rovnakú kvalitu života pacientov pri užívaní NIVO ako pri komparátoroch. V modeli je kvalita života odvodená pre jednotlivé zdravotné stavy zo štúdie CheckMate 067.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:

- nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:

- nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu z dôvodu nežiadúcich účinkov.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť NIVO v porovnaní so všetkými relevantnými komparátormi bola hodnotená na základe DR NMA pomocou ukazovateľov množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu a množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu z dôvodu nežiadúcich účinkov (NÚ). Porovnanie bezpečnosti na základe miery výskytu NÚ 3. a 4. stupňa bolo pre porovnanie NIVO s komparátormi PEM a DAB+TRA prevzaté zo sieťovej meta-analýzy Franken et al. [33].

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Podľa výsledkov DR NMA bola šanca predčasného ukončenia liečby nižšia pri NIVO v porovnaní so všetkými komparátormi, avšak iba pri porovnaní s PEM bola štatisticky významná. Šanca na výskyt NÚ vedúcich k ukončeniu liečby bola pri NIVO nižšia než pri komparátoroch, avšak bez štatisticky významného rozdielu (Tabuľka 7). V NMA Franken et. al bol pri NIVO štatisticky významný nižší výskyt NÚ 3. a 4. stupňa než pri DAB+TRAM a štatisticky nevýznamne nižší výskyt týchto NÚ v porovnaní s PEM (Tabuľka 8).

Tabuľka 7: Porovnanie bezpečnosti NIVO vs komparátory – ukazovatele ukončenie liečby a ukončenie liečby z dôvodu NÚ

Ukazovateľ / NIVO vs	DAB+TRAM	ENC 300 +BIN*	ENC 450 +BIN*	PEM
Ukončenie liečby (OR, 95% CI)				
Ukončenie liečby z dôvodu NÚ (OR, 95% CI)				

*odlišné dávkovanie BIN

Zdroj: [28]

Tabuľka 8: Porovnanie bezpečnosti NIVO vs DAB+TRAM a PEM, ukazovateľ výskyt NÚ 3. a 4. stupňa

	Výskyt NÚ 3. a 4. stupňa (relatívne riziko, 95% CI)
NIVO vs DAB+TRAM	0,95 (0,35;0,93)
PEM vs NIVO	1,21 (0,75;1,87)

Zdroj: [33]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

NIVO je intravenózne podávaná monoklonálna protilátka, ktorá so sebou nesie riziko infúzií ako aj imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Infúzia je pripravovaná a podávaná v prostredí špecializovaného pracoviska, riziko chýb pri príprave a administrácii je v tomto prípade na zdravotníckom pracovníkovi. PEM má rovnaký spôsob použitia ako NIVO, preto nepredpokladáme odlišné riziko pri jeho administrácii. BRAFi a MEKi sú perorálna terapia, ktorú si pacient administruje sám, čo tiež predstavuje určité riziko z hľadiska chýb v liečbe a tým aj potencionálnych nežiaducich účinkov.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

DR nepredložil dôkaz o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti NIVO v 2. línii liečby pMM, preto NIHO hodnotí iba 1. líniu liečby a odporúča úpravu indikačného obmedzenia.

Účinnosť NIVO v 1. línii liečby bola preukázaná na základe klinických štúdií CheckMate 066 a 067, ktoré však nepreukazovali účinnosť voči NIHO definovaným komparátorom (bližšie v opise štúdií v časti 4.2.2). V ramene s NIVO v štúdiu CheckMate 067 pri minimálnom 77-mesačnom sledovaní bol medián OS 36,9 mesiaca a medián PFS 6,9 mesiaca. 77-mesačná miera OS bola 42% a miera PFS bola 29% [34].

Podľa výsledkov DR NMA pre 1. líniu liečby pMM v ukazovateli OS preukázal NIVO z relevantných komparátorov štatisticky významný prínos iba voči DAB+TRAM, voči ostatným komparátorom nebol prínos štatisticky významný, preto predpokladáme v ukazovateli OS obdobnú účinnosť NIVO s ENC+BIN a s PEM. Voči kombinácii DAB+TRAM preukázal NIVO prínos v OS od 12. mesiaca liečby (OS HR v 12. mes. pre DAB+TRAM vs NIVO: ■■■; CrI 95%: ■■■). Obdobnú účinnosť NIVO a PEM potvrdzujú aj výsledky molekulárneho a preklinického porovnania NIVO vs PEM, ktorého záverom je, že na základe výraznej molekulárnej podobnosti medzi týmito liečivami možno predpokladať, že rozdiely pozorované v klinických dátach pravdepodobne nebudú spôsobené liečivami ale faktormi nezávislými od liečiva, napríklad rozdielmi v patientskych populáciách [35].

DR nedodal adekvátne porovnanie NIVO s komparátormi v ukazovateli PFS. V DR NMA ako aj v MAIC sú výsledky prezentované vo forme NIVO+IPI vs komparátory. Z týchto výsledkov nie je možné robiť jednoznačné závery o komparatívnej účinnosti NIVO v ukazovateli PFS, najmä z pohľadu štatistickej signifikantnosti. Pre účel modelovania sme na základe DR NMA predpokladali nevýznamný rozdiel v ukazovateli PFS medzi NIVO a PEM, a významný rozdiel v PFS medzi NIVO a komparátormi ENC+BIN a DAB+TRAM. Medzi výsledkami MAIC a DR NMA sú výrazné rozdiely, najmä v období po 12. mesiacoch, čo sa prejavuje aj pri modelovaní. Bližšie sa tomuto problému venujeme v časti 5.2.4.

Z DR NMA vyplýva porovnateľná bezpečnosť NIVO a relevantných komparátorov, avšak nie sú dostupné všetky potrebné výsledky. Podľa výsledkov dodanej DR NMA pre 1. líniu liečby neboli zistené štatisticky významné rozdiely v ukončení liečby z dôvodu NÚ medzi NIVO a všetkými relevantnými komparátormi. Podľa výsledkov NMA Franken et al. nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo výskyte NÚ 3. a 4. stupňa medzi NIVO a komparátormi DAB+TRAM a PEM. Výsledky v ukazovateli výskyt NÚ 3. a 4. stupňa nie sú dostupné pre porovnanie NIVO vs ENC+BIN.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita štúdií CheckMate 066 a 067

Pri posudzovaní internej validity sa NIHO čiastočne opieral o hodnotenia NICE a CADTH, avšak hodnotenia týchto agentúr pracovali s nezrelými výsledkami štúdií a hodnotenia nemali rovnaké komparátory, preto nie všetky aspekty možno aplikovať na toto hodnotenie. NIHO identifikoval niekoľko zdrojov neistoty v internej validite štúdií:

- Vo všeobecnosti hodnotili **NICE-ERG a CADTH riziko bias v štúdiách ako nízke,** avšak pracovali s nezrelými dátami [36, 37]. CADTH hodnotil výsledky CheckMate 066 zo zberu dát v 06/2014 a NICE z 08/2014. CADTH aj NICE hodnotili výsledky CheckMate 067 zo zberu dát v 02/2015.
- V štúdiu CheckMate 066 bol v ramene s NIVO **vyšší podiel pacientov s ECOG skóre 0,** t.j. s lepšou prognózou, než v ramene s DTIC (70,5% a 58,2%), **čo mohlo viesť k nadhodnoteniu efektu NIVO.** V analýze podskupín bol pri pacientoch s ECOG 0 pozorovaný v OS vyšší prínos NIVO voči DTIC než v celkovej analyzovanej populácii [38]. Na toto riziko upozornil aj CADTH, avšak celkovo hodnotí riziko skreslenia výberu ako nízke [39].
- V štúdiách CheckMate 066 a 067 bol v ramene s NIVO mierne nižší mediánový vek než v ramenách s komparátormi, **čo mohlo viesť k nadhodnoteniu efektu NIVO.** V štúdiu CheckMate 066 bol mediánový vek v NIVO ramene 64 rokov a v ramene DTIC 66 rokov. V štúdiu CheckMate 067 bol mediánový vek v NIVO

ramene 60 rokov, v ramene NIVO+IPI 61 a v ramene IPI 61 rokov [40]. V analýze podskupín oboch štúdií bol nižší vek spojený s vyšším prínosom.

- Štúdia CheckMate 066 bola pôvodne zaslepená, po neplánovanej interim analýze však bol z dôvodu výrazného zlepšenia OS **povolený crossover z ramena DTIC do ramena NIVO, čo pri výsledkoch z ITT populácie môže podhodnotiť prínos NIVO**. V predloženom modeli DR modeluje krivku prežívania pre NIVO na základe dát z CheckMate 067, uvedené skreslenie preto vstupuje iba do DR NMA a teda do porovnania s komparátormi.

Externá validita štúdií CheckMate 066 a 067

- Obe štúdie zahŕňali iba pacientov **bez predchádzajúcej systematickej liečby, preto výsledky nie sú prenositeľné na pacientov v 2. a ďalších líniách liečby**. Ani po 2. výzve na doplnenie DR nepredložil porovnanie účinnosti NIVO s relevantnými komparátormi v 2. a ďalších líniách liečby. Žiadna zo štúdií **nepreukazuje účinnosť NIVO po zlyhaní kombinácií BRAFi+MEKi**, pričom na základe využívania PEM v klinickej praxi a na základe ESMO odporúčaní je možné predpokladať, že veľká časť pacientov s BRAF+ po zlyhaní BRAFi+MEKi by v druhej línii liečby užívala NIVO alebo PEM.
- **V štúdiách bola zaradená užšia skupina pacientov** z pohľadu klinických kritérií než definuje navrhované indikačné obmedzenie. Do štúdií boli zaradení **iba pacienti s ECOG skóre 0 a 1**. Zo štúdií zároveň **boli vylúčení pacienti** s aktívnym autoimunitným ochorením, okulárnym melanómom alebo s aktívnymi metastázami v mozgu alebo s leptomeningeálnymi metastázami.

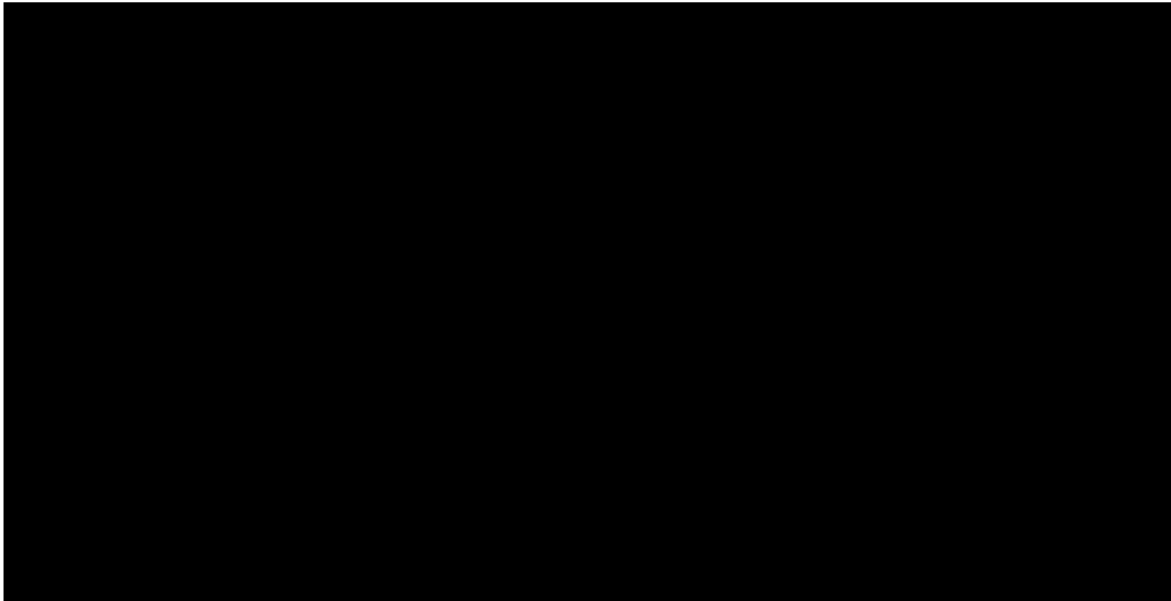
Validita DR NMA

Relevanciu a kredibilitu NMA sme hodnotili na základe ISPOR dotazníka pre hodnotenie validity NMA [41] a čiastočne na základe hodnotení NICE a CADTH. Dodanú DR NMA akceptujeme pre porovnanie s PEM a porovnanie OS s ENC+BIN, ale zistili sme viacero zdrojov neistoty, ktoré vyplývajú z chýbajúcich dát a z nedostatkov zvolených metód analýzy a reportovania:

- **DR nedodal porovnanie v ukazovateli PFS vo forme NIVO vs komparátory, ale iba vo forme NIVO+IPI vs komparátory**. Na základe takto prezentovaných výsledkov nie je možné dostatočne posúdiť rozdiely medzi jednotlivými liečbami.
- DR NMA je relevantná iba pre časť cieľovej populácie tohto hodnotenia, **keďže jej deklarovanou cieľovou populáciou sú pacienti bez prechádzajúcej systémovej liečby**. Ani po výzve DR nepredložil porovnanie účinnosti NIVO s relevantnými komparátormi v 2. a ďalších líniách liečby.
- Napriek identifikovaným rozdielom v dizajne štúdií (predchádzajúca systémová liečba) alebo potenciálnym rozdielom v charakteristikách populácie (napr. BRAF status) **nie je v NMA dostatočne diskutovaná alebo štatistickými testami preukázaná absencia heterogenity**. DR NMA konkrétne vopred neuvádza rozdiely v potenciálnych faktoroch ovplyvňujúcich účinnosť liečby (tzv. *treatment effect modifiers*), čo je odporúčaný postup podľa ISPOR. V diskusii NMA sa však na ne odkazuje, pričom hodnotí, že bola preukázaná homogenita pre potencionálne faktory ovplyvňujúce účinnosť liečby [28, s. 52].
- NMA však zároveň diskutuje rozdiely, ktoré z pohľadu NIHO môžu viesť k heterogenite a to:
 - **rozdielne definície populácie z hľadiska predchádzajúcej systémovej liečby** (Tabuľka 9). VNMA bolo zahrnutých 7 RCTs, ktoré nevyklúčujú prechádzajúcu imunoterapiu alebo chemoterapiu. DR v NMA predpokladá, že predchádzajúca liečba nemá nezávislý vplyv na účinnosť liečby. NICE-ERG vyjadrila obavu spojenú s týmto predpokladom [37, s 35].
 - nevyvážené podiely BRAF+ a BRAF WT populácie naprieč RCTs.
- Základným predpokladom DR NMA je, že BRAF status neovplyvňuje rozdiely v účinnosti. Tento predpoklad však zatiaľ nie je dokázaný, naopak, plánovaná analýza podskupín v CheckMate 067 a 037 ukázala, že BRAF WT pacienti dosahovali lepšie výsledky (PFS a ORR), než BRAF+ pacienti. Na túto skutočnosť upozorňuje aj NICE-ERG [37, s. 35]. Tento predpoklad napr. vstupuje do prepojenia s BRAFi+MEKi, keďže v štúdií CheckMate 066, ktorá je použitá v NMA na prepojenie s komparátormi DAB+TRAM a ENC+BIN boli zaradení iba pacienti bez BRAF mutácie.
- Rozdiely v OS a PFS medzi ramenami NIVO+IPI a NIVO sú zo štúdie CheckMate 067 **reportované iba deskriptívne, vzhľadom na dizajn štúdie**.
- V sieti dôkazov pre ukazovateľ OS je zaradená aj štúdia 2. fázy CheckMate 069, **v ktorej je však OS iba ako exploratórny ukazovateľ**. Štúdia informuje priame porovnanie NIVO+IPI vs IPI a zároveň nepriame porovnanie IPI vs NIVO, teda spolu so štúdiami CheckMate 066 a 067 vytvárajú tzv. *closed loop*, ktorý sa používa na overenie validity výsledkov.

- **V NMA nie sú uvedené rozdiely v následnej liečbe alebo miera crossoveru v jednotlivých RCTs vstupujúcich do analýzy.** DR pre NICE nepredložil jednu NMA ale 2 samostatné NMA pre porovnanie s IPI a paliatívnu liečbou a porovnanie s BRAFi+MEKi. DR v podaní pre NICE vysvetľuje, že kvôli vysokým mieram crossoveru v RCTs pre BRAFi+MEKi bolo problematické použiť DTIC ako spoločný komparátor. Tento problém však v SK podaní ani v dodanej NMA DR vôbec neadresuje, čo vyvoláva dodatočnú neistotu o kredibilitu NMA.
- Vzhľadom na vyššie uvedené nedostatky v reportovaní charakteristík populácií v RCTs **nie je možné adekvátne vyhodnotiť externú validitu NMA.**
- NMA vo výsledkoch a metódach neuvádza viacero informácií potrebných pre dôkladné zhodnotenie kvality a validity NMA podľa ISPOR. DR NMA napríklad **neuvádza základné charakteristiky zahrnutých RCTs z hľadiska dizajnu a populácií, neobsahuje zhodnotenia kvality a bias jednotlivých RCTs,** nedostatočne zdôvodňuje výber fixed-effect modelu, a má ďalšie nedostatky, ktoré sú uvedené v dotazníku v prílohe.

Tabuľka 9: Definície pacientov bez predchádzajúcej liečby naprieč RTCs zahrnutými v DR NMA



Zdroj: [28]

Validita MAIC

DR neposkytol k MAIC dostatočné informácie pre zhodnotenie validity. Kľúčovou neistotou z pohľadu NIHO je, že nie je jasné, ktoré MAIC DR používa pri modelovaní. Podrobnosti uvádzame vyššie v časti 4.3.2.

4.4.3. Ďalšie identifikované nepriame porovnaní

NIHO identifikoval 2 NMA zahŕňajúce intervenciu NIVO v populácii s pMM a skúmal relevanciu týchto NMA pre porovnanie účinnosti s komparátormi. Prvou je *NMA Cochrane 2018* [42], ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť rôznych typov systémovej terapie neresketoateľného a metastatického MM. Túto NMA sme vyhodnotili ako nepostačujúcu, keďže z relevantných komparátorov obsahovala iba DTIC a zahŕňala staré výsledky štúdií (do 02/2017). Druhou identifikovanou NMA je NMA Franken et al. 2019 [33], ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť rôznych liečob pMM u predtým neliečených pacientov. Táto NMA síce používala novšie výsledky než NMA Cochrane 2018 (do 03/2019), avšak neobsahovala komparátor ENC+BIN, a zároveň na rozdiel od DR NMA nezohľadnila porušenie predpokladu o proporcionálnosti rizík, ktoré DR NMA napráva využitím časovo-závislých HR.

4.4.4. Prebiehajúce štúdie

Aktuálne neprebiehajú klinické štúdie, ktoré by zodpovedali výskumnú otázku tohto hodnotenia. Prebiehajú však štúdie, ktoré budú odpovedať na iné relevantné otázky súvisiace s týmto hodnotením, a to najmä štúdie o určení optimálneho poradia liečby BRAFi+MEKi a imunoterapie.

4.4.5. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu (19.07.2022) prišlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Zmena nastala v pomenovaní relevantných komparátorov podľa NIHO a v niektorých ukazovateľoch bezpečnosti a účinnosti. Pri komparátoroch zmena spočívala v jednoznačnom pomenovaní PEM ako komparátora z dôvodu vydania rozhodnutia MZ SR o jeho zaradení do ZKL od 1.1.2023. Zmena v ukazovateľoch účinnosti nastala vo vyradení ORR z relevantných ukazovateľov, keďže tento ukazovateľ nebol relevantný pre hodnotenie nákladovej efektívnosti z dôvodu použitého prístupu v modelovaní. V ukazovateľoch bezpečnosti sme pridali ukazovateľ ukončenie liečby.

Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

NIVO preukázal klinický prínos voči liečbe DAB+TRAM (■■■ QALY) pri nižších inkrementálnych nákladoch, z čoho vyplýva že NIVO je v porovnaní s DAB+TRAM dominantný. NIVO v porovnaní s ENC+BIN dosahuje nevýznamne vyšší prínos (■■■ QALY) pri nižších inkrementálnych nákladoch, z čoho vyplýva, že NIVO je v porovnaní s ENC+BIN dominantný. V porovnaní s PEM dosahuje NIVO rovnaký prínos pri vyšších inkrementálnych nákladoch.

NIVO pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti voči komparátoru PEM. Aby bol liek Opdivo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, môže byť maximálna výška UZP za liek Opdivo v indikácii pokročilý malígný melanóm pre balenie lieku 40 mg ■■■eur a pre balenie 100 mg ■■■eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100mg.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nezohľadnenia nákladov na následnú liečbu a modelovania zotrvaní na liečbe. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO, čo znamená maximálnu výšku UZP za liek Opdivo pre balenie 40 mg ■■■eur a pre balenie 100 mg ■■■eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100 mg.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. V základnom nastavení je model určený pre 1. líniu liečby. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú pre NIVO odvodené zo štúdie CheckMate 067 pri min. 60-mesačnom sledovaní. Krivky OS a PFS komparátorov PEM, ENC+BIN a TRAM+DAB sú vytvorené pomocou naviazania HR OS a PFS hodnôt z doloženej NMA na referenčnú krivku IPI, ktorý nie je v slovenskom kontexte komparátorom. Porovnanie s PEM DR predložil iba v doplnkovom scenári, keďže ho nepovažuje za relevantný komparátor v dôsledku jeho dekategoriácie v čase podania žiadosti. Naopak, DR v základnom scenári predložil aj porovnanie s komparátormi DTIC a VEM+COB, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory (viac v časti 3.2.1).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu vo všeobecnosti **akceptujeme**. **Neakceptujeme** zvolené komparátory DTIC a VEM+COB, naopak PEM považujeme za relevantný komparátor. Model nie je vhodný na hodnotenie nákladovej

efektívnosti NIVO v 2. a ďalšej línii liečby, preto hodnotíme iba 1. líniu liečby. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. DR používa na modelovanie kriviek NIVO a IPI 60-mesačné dáta zo štúdie CheckMate 067, ktoré považujeme za dostatočne zrelé, avšak preferujeme použitie najnovších dostupných dát, t.j. 90-mesačných. Podrobnejšie sa zdrojovým dátam venujeme v časti 5.2.3.
- Hodnotenia zahraničných agentúr, z ktorých zvyčajne čerpáme vstupy k jednotlivým nastaveniam modelu, t.j. najmä NICE, SÚKL, CADTH a SMC, boli pripravované v čase, keď neboli dostupné zrelé dáta pre NIVO. Napr. CADTH aj NICE hodnotili výsledky CheckMate 067 zo zberu dát v 02/2015, pričom DR v SK nastavení používa 60-mesačné dáta, t.j. dáta zo zberu v 07/2019 a najnovšie dostupné dáta (abstrakt) sú z 90-mesačného sledovania.
- V základnom scenári, ktorý predkladá DR, je model nastavený na 1. líniu liečby. V modeli bola v globálnom nastavení pravdepodobne aj možnosť zvolenia 2. línie liečby, avšak táto možnosť v slovenskej adaptácii nie je prístupná. Keďže DR zároveň nepredložil klinické dôkazy o účinnosti liečby NIVO v 2. a ďalších líniiach, v hodnotení nákladovej efektívnosti sa venujeme iba 1. línii liečby.
- Za relevantné komparátory v 1. línii liečby považujeme PEM, ENC+BIN a DAB+TRAM. Aj keď v základnom scenári DR nepredkladá PEM ako komparátor, model umožňuje zvolenie PEM ako komparátora. Bližšia diskusia ku komparátorom je v časti 3.2.1.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 60 rokov (prebrané zo štúdie CheckMate 067). Zvolený bol časový horizont 30 rokov, dĺžka jedného cyklu 1 mesiac a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien. Podiel pacientov s BRAF mutáciou je 45%.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V anglickom NICE hodnotení bol akceptovaný celožitovný (40-ročný) časový horizont [37]. V kanadskom CADTH hodnotení nebol akceptovaný 20-ročný časový horizont, kvôli neistote v dlhodobých výsledkoch odporučil CADTH kratší, 10-ročný horizont. CADTH neistotu spojenú s časovým horizontom označil za kľúčový faktor ovplyvňujúci výsledok nákladovej efektívnosti [43]. Vzhľadom na dostupnosť výrazne dlhšieho pozorovania než v čase hodnotenia CADTH akceptujeme použitie celožitovného 30-ročného horizontu.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou bez zohľadňovania pomeru mužov a žien, hoci u mužov sa MM vyskytuje častejšie. Oprava úmrtnostných tabuliek na pomery zo štúdie CheckMate 067 by mala zanedbateľný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti, preto nastavenie DR akceptujeme.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR odvodzuje krivky NIVO zo 60-mesačných výsledkov štúdie CheckMate 067. Prínos NIVO voči komparátorom odvodzuje z dodanej NMA, do ktorej vstupujú tiež 60-mesačné dáta CheckMate 067 z ramien IPI a NIVO. DR po 2. výzve doplnil aktualizáciu NMA pre ukazovateľ OS na základe 72-mesačných dát, avšak neaktualizoval model. V rámci 4. výzvy sme od DR žiadali dodanie najnovších KM dát pre OS, PFS a TTD a aktualizáciu NMA pre PFS. Požadované dáta nedodal. V analýze scenárov DR odvodzuje krivky ENC+BIN a DAB+TRAM na základe MAIC porovnania a nadväzuje ich na krivky NIVO+IPI modelované na základe 60-mesačných dát štúdie CheckMate 067. DR bol vyzvaný v rámci 4. výzvy, aby predložil podrobnosti k MAIC porovnaniu. Túto požiadavku splnil iba čiastočne (podrobnejšie v diskusii nižšie). Použitie MAIC namiesto NMA pre OS aj PFS pri ENC+BIN a DAB+TRAM výrazne mení ICUR, NIVO je v oboch prípadoch dominantný.

Do modelu vstupuje výskyt vybraných závažných NÚ z naivného porovnania, t.j. na základe jednotlivých štúdií komparátorov. Z ôsmich NÚ (napr. hypertenzia, neutropénia, vyrážka, únava, hnačka) nevstupujú do modelovania za intervenciu/komparátor všetky, ale iba časť, pravdepodobne podľa dostupnosti z publikovaných dát. Napríklad pri NIVO vstupujú iba 4 z 8 NÚ. NÚ vstupujú do kvality života, ako dekrement z dôvodu toxicity, v každom cykle závislý od podielu pacientov na liečbe. NÚ vstupujú aj do nákladov, ako náklady na toxicitu v každom cykle podľa podielu pacientov na liečbe.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použité údaje, avšak nastavenie je spojené s neistotou z dôvodu nepoužitia najnovších dostupných dát. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR po 2. výzve nedodal aktualizovaný model s 90-mesačnými dátami pre NIVO a IPI, pričom argumentoval, že výsledky NIVO v OS a PFS medzi 60. a 90. mesiacom sú priaznivejšie než extrapolácie použité v modeli. Pri základnom DR nastavení Gompertz parametrizácie OS a zohľadnení všeobecnej mortality od začiatku modelovania model predikuje mieru OS v 60., 72., 78. a 90. mesiaci nasledovne: ■■■%, ■■■%, ■■■% a ■■■%. Výsledky štúdie CheckMate 067 pre tieto mesiace sú 44%, ■■■%, 42% a 42%. Pri Gamma parametrizácii PFS model predikuje ■■■%, ■■■%, ■■■% a ■■■% mieru vo vyššie uvedených mesiacoch. Výsledky štúdie ukazujú 29%, ■■■%, 29% a 27% mieru PFS. Vhodnosť parametrizácie a spôsob zohľadnenia všeobecnej mortality diskutujeme nižšie v časi 5.2.4.
- Pri extrapoláciách IPI je rovnaký trend, t.j. miera OS a PFS z modelu je vo väčšine cyklov pri všetkých parametrizáciách podhodnotená voči reálnym výsledkom z neskorších pozorovaní.
- DR zároveň v odpovedi na 2. výzvu avizuje, že z časových dôvodov nie je možné aktualizovať model s použitím aktualizácie NMA pre OS na 72- mesačné dáta. NMA použitá v modeli je postavená na 60-mesačných výsledkoch CheckMate-067. Aj z tohto dôvodu, t.j. pre zachovanie konzistentnosti akceptujeme ponechanie extrapolácie 60-mesačných dát pre NIVO, IPI a NIVO+IPI.
- DR dodal KM dáta pre NIVO a IPI v ukazovateľoch OS a PFS iba vo forme grafu pri 60-mesačnom sledovaní. Pre vizuálne zhodnotenie vhodnosti parametrizácií s/bez zakomponovania všeobecnej mortality preto v grafoch nižšie používame najnovšie zverejnené dáta od DR (body vo vybraných mesiacoch) z 90-mesačného sledovania [44]. Takýto spôsob prináša neistotu, keďže nevytvára o celom priebehu krivky a výsledky štúdií sú dostupné iba zaokrúhlené, vo forme celých čísiel bez desatinných miest.
- Nie je zjavné, ktoré MAIC vstupuje do modelu pri porovnaní s BRAFI+MEKi. DR v odpovedi na 4. výzvu dodal MAIC z roku 2018, ktoré však neobsahuje porovnanie s ENC+BIN. Napriek tomu v modeli je v analýze scenárov MAIC použité aj pre ENC+BIN. Máme za to, že MAIC použité v modeli je aktualizácia pôvodne dodaného MAIC, ktorá bola publikovaná v roku 2021. Blížšie sa MAIC venujeme v častiach 4.2. a 4.4.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Limitácia všeobecnou mortalitou

DR v modeli limituje krivky OS a PFS pre NIVO a IPI všeobecnou mortalitou. Všeobecná mortalita je zohľadnená priamo v každom cykle, od začiatku modelovania prostredníctvom násobenia kriviek OS a PFS predpokladaným podielom populácie nažive, ktorý je odvodený od všeobecnej mortality vychádzajúcej z údajov ŠÚ SR z roku 2020.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Dané nastavenie neakceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Daný predpoklad síce v dlhodobom horizonte znižuje krivky OS, čím by sa dal považovať za konzervatívny najmä pri krivke NIVO (diskusia v ďalšom odseku), avšak taktiež znižuje krivky PFS v začiatku liečby, tým pádom znižuje podiel pacientov na liečbe a súvisiace náklady.
- Za vhodnejšie nastavenie považujeme limitáciu formou vyššieho rizika v každom cykle, t.j. riziko úmrtia vychádzajúce zo všeobecnej mortality sa použije ak je v danom cykle vyššie ako riziko úmrtia z pôvodnej parametrizovanej krivky. Zmena nastavenia pri krivkách OS a PFS NIVO a komparátorov znižuje ICUR voči ENC+BIN o 883 eur/QALY.

Celkové prežívanie - NIVO

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu krivky NIVO pomocou Gompertzovej funkcie, ktorá na základe AIC a BIC kritérií vychádza ako najpriaznivejšia. Hodnoty AIC a BIC kritérií pre NIVO sú k dispozícii v Tabuľka 10, grafické znázornenie parametrizácií je na Obrázok 3. Grafické znázornenie jednotlivých parametrizácií po limitácii všeobecnou mortalitou podľa DR je na

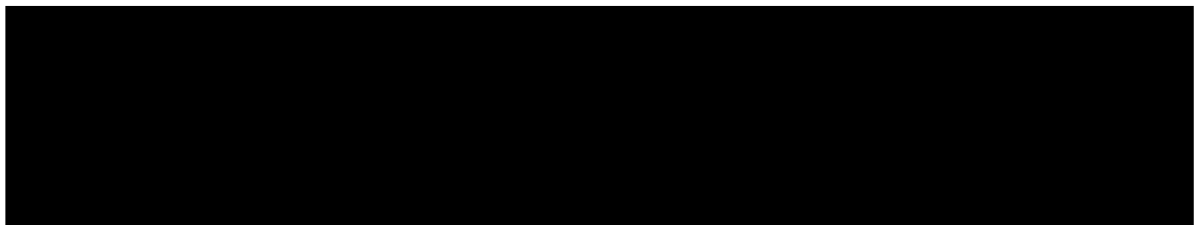
Obrázok 4.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme výber Gompertzovej funkcie pre NIVO, avšak upozorňujeme, že jej priebeh je v dlhodobom horizonte neistý vzhľadom na relatívne krátke pozorovanie a dlhý časový horizont modelovania. Všeobecnú mortalitu sme upravili podľa nastavenia diskutovaného vyššie. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

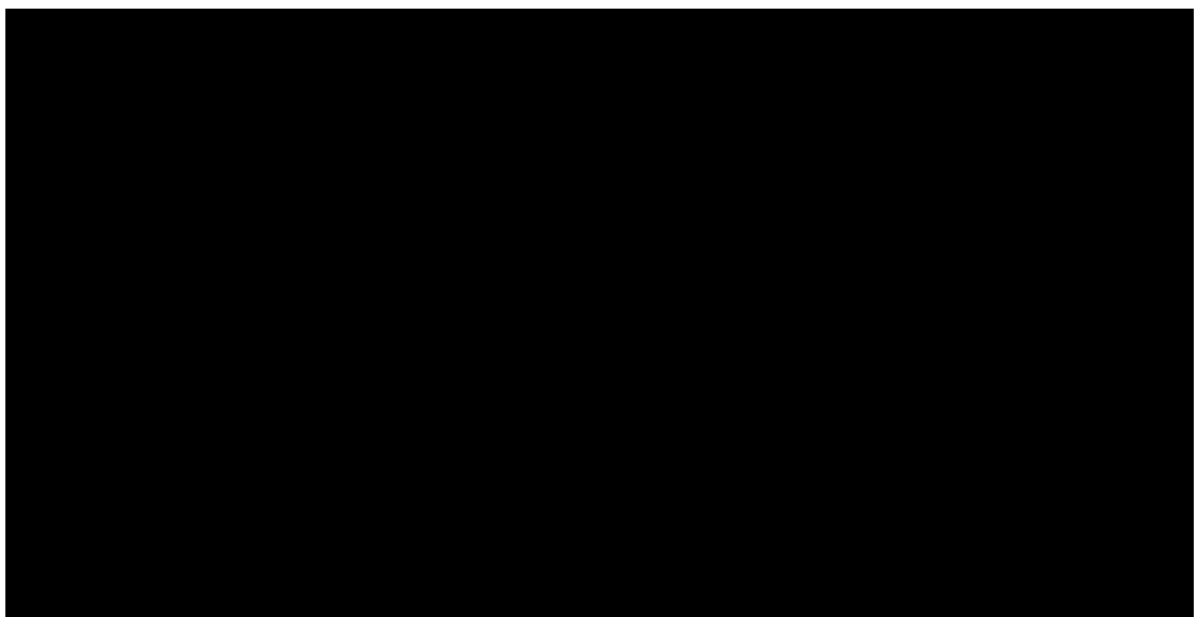
- Krivka NIVO parametrizovaná pomocou Gompertz funkcie bez zohľadnenia všeobecnej mortality (Obrázok 3) je v dlhodobom horizonte klinicky neplauzabilná, avšak po zohľadnení všeobecnej mortality podľa NIHO je akceptovateľná. Pri Gompertz parametrizácii bez zohľadnenia všeobecnej mortality (Obrázok 3) sa krivka OS v 294. cykle (po 24,5 roku) pretína s krivkou všeobecnej mortality a zároveň od približne 100. cyklu klesá iba veľmi mierne, medzi cyklom 100 a 360 klesne iba o 1,63 p.b. Viac ako 70% z celého horizontu modelovania sa teda celkové prežívanie podľa DR znižuje takmer výlučne o všeobecnú mortalitu. Bez limitácie všeobecnou mortalitou by podľa Gompertz parametrizácie bolo v 360. cykle nažive takmer ■% pacientov. Cieľovou populáciou tohto hodnotenia sú pritom pacienti s pokročilým MM v inoperabilnom III.C. alebo metastatickom IV. štádiu ochorenia, pri ktorých je takýto predpoklad nerealistický.
- Voľba inej parametrizácie by podhodnocovala celkové prežívanie na NIVO voči sledovaným dátam. Druhý najlepší fit podľa AIC a BIC má log-normálna parametrizácia, avšak tá aj bez zohľadnenia všeobecnej mortality podhodnocuje prežívanie voči sledovaným dátam. Pri zvolení log-normálnej parametrizácie by bola miera OS v 90. mesiaci ■%, pričom podľa publikovaných dát je 42%.
- Neakceptujeme spôsob zakomponovania všeobecnej mortality do krivky NIVO, upravili sme ho podľa spôsobu popísaného vyššie v odseku *Limitácia všeobecnou mortalitou*.

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre NIVO



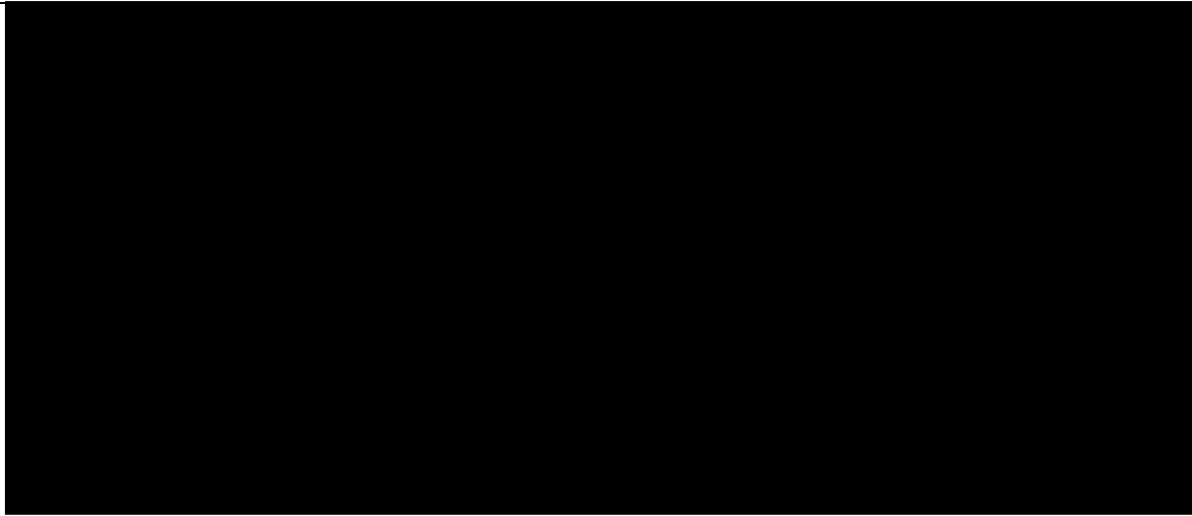
Zdroj: [1]

Obrázok 3: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli OS bez zohľadnenia všeobecnej mortality v krivkách



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov CheckMate-067 [44]

Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli OS s priamym zakomponovaním všeobecnej mortality v základnom scenári DR



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov CheckMate-067 [44]

Celkové prežívanie – komparátory

DR vo FER uvádza, že krivky OS komparátorov sú modelované pomocou krivky IPI, na ktorú sú naviazané cez časovo-závislé HR, ktoré sú výsledkom doloženej NMA. V dodanom modeli však nie sú použité priamo tieto časovo-závislé HR, ale naviazanie je uskutočnené iným spôsobom, a to pomocou d_0 a d_2 parametrov, ktorých hodnoty vychádzajú podľa DR z dodanej NMA a ktoré DR dodal v odpovedi na 2. výzvu. Takýto spôsob naviazania spôsobuje nejasnosť, ktorá je predmetom diskusie nižšie. Krivka OS pre IPI, na ktorú sú naviazané komparátory je v základnom scenári modelovaná log-normálnym rozdelením. Hodnoty AIC a BIC kritérií pre IPI sú v dispozícii v Tabuľka 11, grafické znázornenie jednotlivých parametrizácií bez zohľadnenia všeobecnej mortality je na Obrázok 5. Grafické znázornenie jednotlivých parametrizácií po limitácii všeobecnou mortalitou podľa DR je na Obrázok 6. DR v analýze scenárov použil pre odvodenie komparatívnej účinnosti BRAF a MEK inhibítorov voči NIVO nepriame MAIC porovnanie. Keďže DR pôvodne nepredložil ani vo FER nepopísal MAIC, v rámci 4. výzvy sme DR požiadali o dodanie podrobných informácií k MAIC. DR tejto požiadavke čiastočne vyhovel. V rámci odpovede uviedol d_0 a $d_{1/2}$ parametre, ktoré by mali byť výsledkom MAIC a pomocou ktorých sú krivky ENC+BIN a DAB+TRAM naviazané na krivku NIVO+IPI.

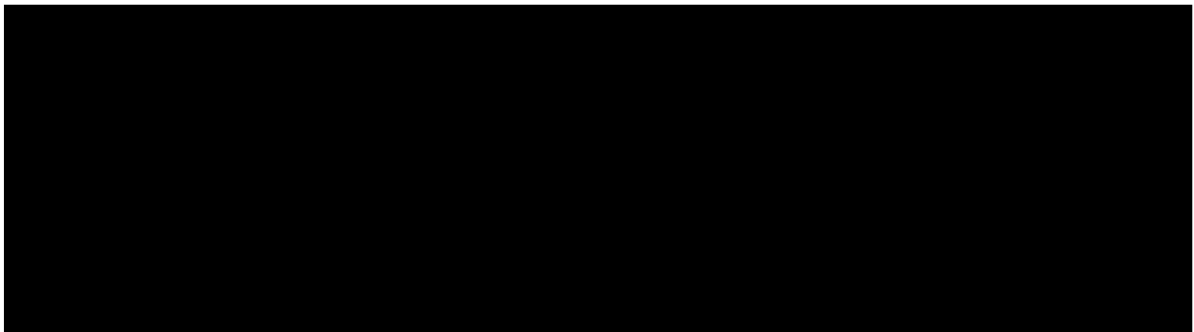
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nastavenie rozdielnych kriviek OS pre komparátory ENC+BIN a PEM v porovnaní s NIVO a log-normálnu parametrizáciu pre krivku IPI, na ktorú je naviazaná krivka DAB+TRAM. Taktiež sme upravili spôsob zohľadnenia všeobecnej mortality v súlade s odsekom *Limitácia všeobecnou mortalitou*. Zároveň upozorňujeme, že spôsob naviazania kriviek komparátorov na krivku IPI je nedostatočne vysvetlený a veľmi komplexný, čo spôsobuje vzhľadom na obmedzený čas pre hodnotenie neistotu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Krivky ENC+BIN a PEM by mali mať rovnaký priebeh ako krivka NIVO, keďže podľa výsledkov dodanej DR NMA nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel medzi celkovým prežívaním pri NIVO a týchto komparátoroch. Pri pôvodnom nastavení podľa DR mala krivka PEM výrazne horšie výsledky než z dostupných publikovaných dát. Samotná zmena tohto nastavenia má výrazný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, avšak pre realistický vplyv je potrebné ju vyhodnotiť s ďalšími zmenami.
- Pri krivke IPI, na ktorú sa viaže krivka DAM+TRAM preferujeme parametrizáciu pomocou Gompertz funkcie, namiesto pôvodnej log-normálnej, napriek tomu že Gompertz funkcia nemá najlepší fit podľa AIC a BIC. Toto nastavenie sme upravili z 2 dôvodov:
 - Pri pôvodnej log-normálnej funkcii je OS prr IPI aj bez zohľadnenia všeobecnej mortality podhodnotený voči 90-mesačným výsledkom z CheckMate 067 (Obrázok 5). Krivka OS IPI parametrizovaná pomocou Gompertz sa javí bližšie k týmto výsledkom.
 - Krivka OS NIVO je tiež parametrizovaná pomocou Gompertz funkcie. Použitie rovnakej funkcie pre obe ramená je súčasťou odporúčaní NICE dokumentu technickej podpory 14 [45].

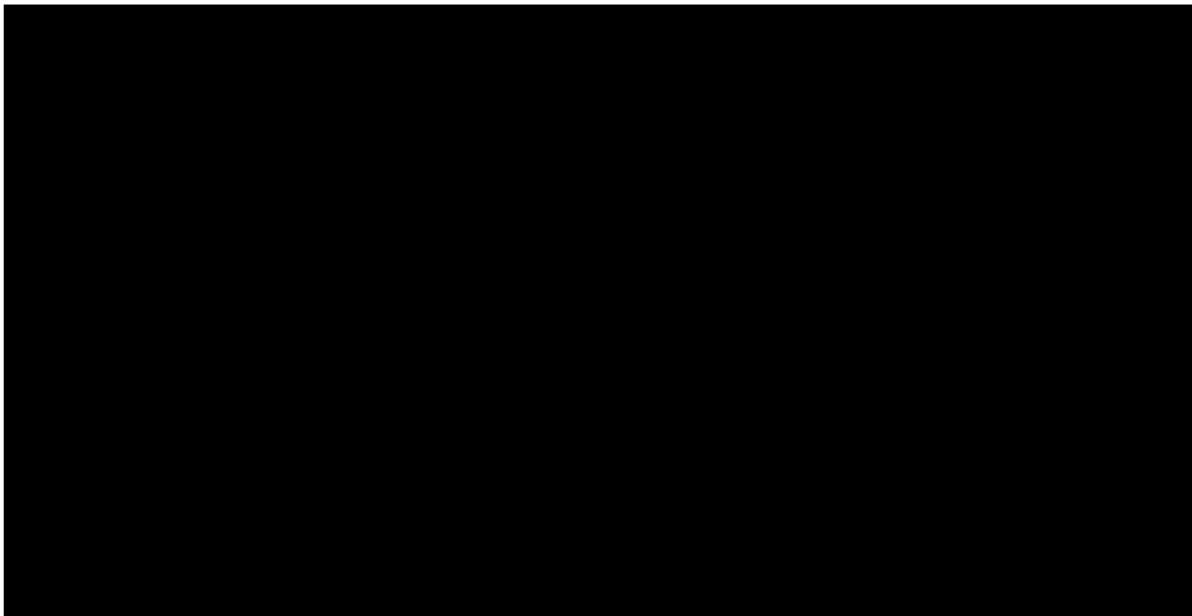
- Naviazanie kriviek komparátorov na krivku IPI nie je uskutočnené spôsobom, aký deklaruje DR vo FER, čo vyvoláva dodatočnú neistotu. DR v odpovedi na 2. výzvu dodal parametre ako aj vysvetlenie odvodenia kriviek, avšak vzťah medzi parametrami a dodanými HR zostáva naďalej nejasný. DR bol v rámci 4. výzvy požiadajú o vysvetlenie, akým spôsobom je možné overiť súlad medzi HR vypočítanými v NMA a HR ktoré sú výsledkom modelu. V globálnej verzii modelu bolo takéto spätné overenie umožnené, avšak DR NIHO vysvetlil, že tento spôsob overenia už nie je aplikovateľný, z dôvodu zmeny metodiky NMA. Preto NIHO vo 4. výzve požadoval vysvetlenie a aktualizáciu tohto overenia, ktoré však DR dostatočne neposkytol. Je preto naďalej nejasné, či vstupy do modelu korešpondujú s dodanou NMA.
- Na odvodenie krivky DAB+TRAM preferujeme výsledky DR NMA pred výsledkami MAIC porovnania, keďže sú bližšie k publikovaným výsledkom (Obrázok 7).
- Upozorňujeme, že v dlhodobom horizonte je modelovanie OS pre BRAFi+MEKi neisté, keďže najnovšie dostupné výsledky sú z 5-ročného sledovania, čo je vzhľadom na dĺžku modelovania neisté.

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre IPI



Zdroj: [1]

Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v ramene IPI v ukazovateli OS bez zohľadnenia všeobecnej mortality v krivkách



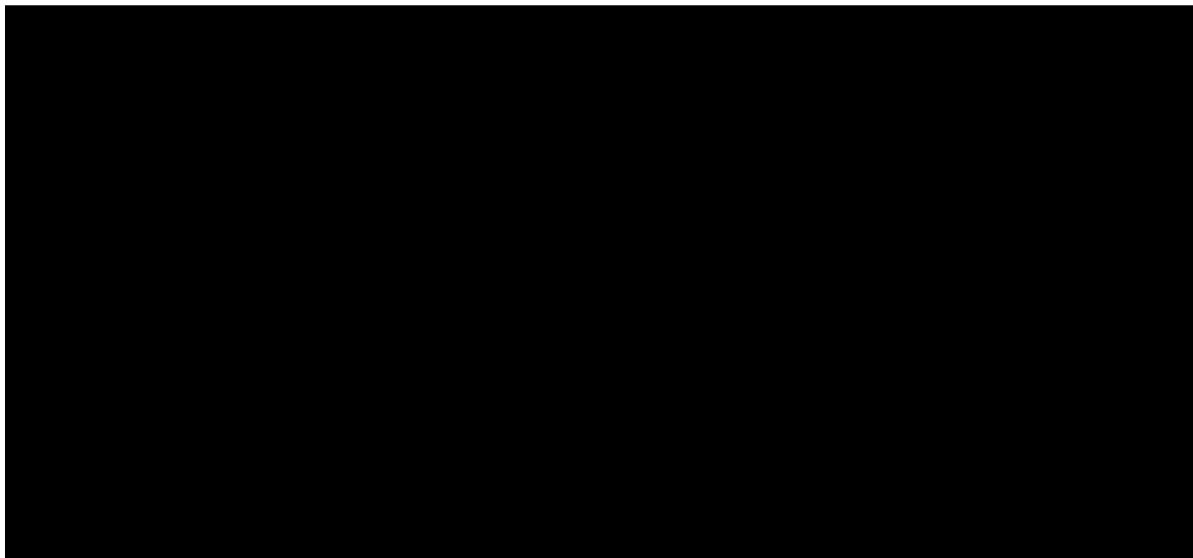
Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov CheckMate-067 [44]

Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene IPI v ukazovateli OS s priamym zakomponovaním všeobecnej mortality v základnom scenári DR



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov CheckMate-067 [44]

Obrázok 7: Porovnanie krivky OS DAB+TRAM pri MAIC a NMA



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov štúdií COMBI [46]

Prežívanie bez progresie – NIVO

Krivka NIVO PFS je extrapolovaná na základe dát zo 60-mesačného sledovania zo štúdie CheckMate 067. V základnom scenári zvolil DR extrapoláciu pomocou Gamma rozloženia, ktoré má najlepší štatistický fit na základe AIC a BIC kritérií. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú v dispozícii v Tabuľka 12, grafické znázornenie jednotlivých parametrizácií bez zohľadnenia všeobecnej mortality je na Obrázok 8. Grafické znázornenie jednotlivých parametrizácií po limitácii všeobecnou mortalitou podľa DR je na Obrázok 9. Krivka je limitovaná všeobecnou mortalitou rovnakým spôsobom ako pri OS NIVO a IPI.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme parametrizáciu pomocou Gamma funkcie, preferujeme použitie Gompertz funkcie. Upravili sme aj limitáciu všeobecnou mortalitou. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

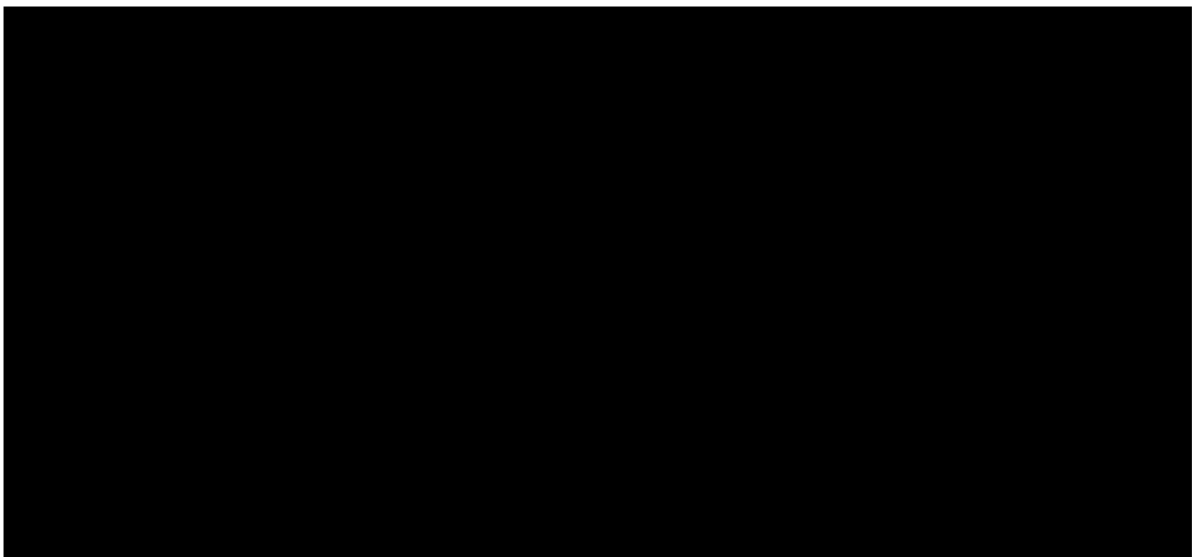
- Preferujeme použitie Gompertz parametrizácie, ktorá má 2. najlepší štatistický fit a je viac v súlade s pozorovanými výsledkami zo štúdie CheckMate 067 (Obrázok 8). Ak by sme nezohľadnili všeobecnú mortalitu, Gompertz krivka je v dlhodobom horizonte výrazne nadhodnotená. Ak však zohľadníme všeobecnú mortalitu spôsobom popísaným v časti *Limitácia všeobecnou mortalitou*, je parametrizácia prijateľnejšia. Stále môže prichádzať k nadhodnoteniu, avšak vzhľadom na obmedzenie dĺžky liečby NIVO na 78 mesiacov (bližšie v časti *Zotrvanie na liečbe*) nemá ďalší priebeh krivky až tak výrazný vplyv na výsledok.
- Parametrizácia pomocou pôvodnej Gamma funkcie má horšie výsledky už v scenári bez zakomponovania všeobecnej mortality (Obrázok 8).

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre NIVO



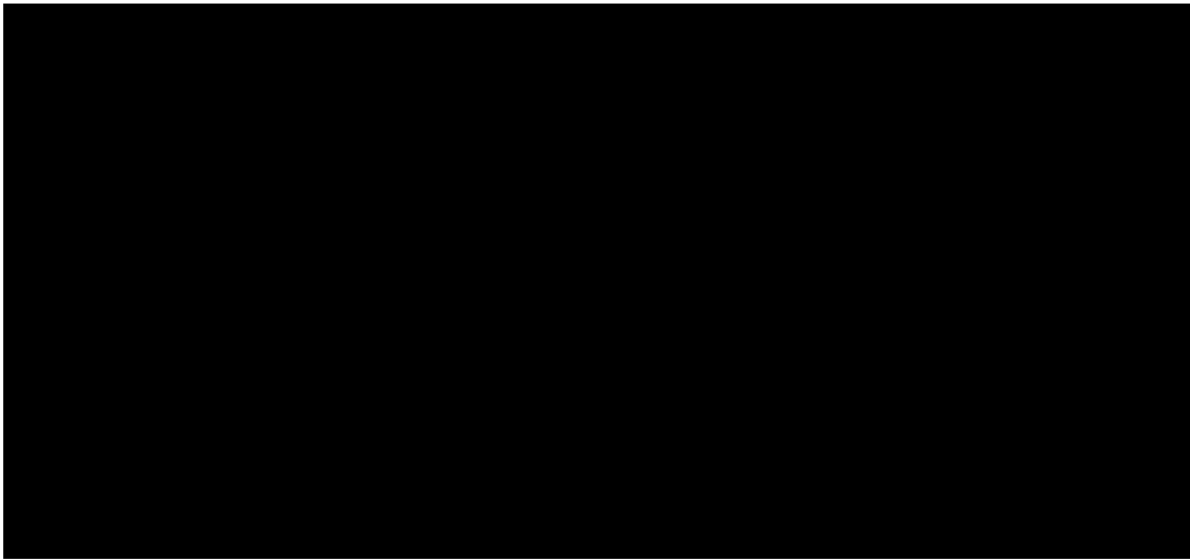
Zdroj: [1]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli PFS bez zohľadnenia všeobecnej mortality



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov CheckMate-067 [44]

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene NIVO v ukazovateli PFS s priamym zakomponovaním všeobecnej mortality v základnom scenári DR



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov CheckMate-067 [44]

Prežívanie bez progresie – komparátory

DR vo FER uvádza, že krivky PFS komparátorov sú rovnako ako pri OS modelované pomocou krivky IPI, na ktorú sú naviazané cez časovo-závislé HR, ktoré sú výsledkom doloženej NMA. Krivka PFS pre IPI, na ktorú sú naviazané komparátory je v základnom scenári extrapolovaná pomocou Gamma rozloženia. V analýze scenárov dodal DR aj krivky ENC+BIN a DAB+TRAM modelované na základe MAIC porovnania, ktoré opisujeme v predchádzajúcich častiach hodnotenia. V tomto prípade sú krivky naviazané pomocou parametrov z MAIC na krivku NIVO+IPI, ktorá vychádza zo 60-mesačného sledovania štúdie CheckMate 067 a v základnom scenári je parametrizovaná pomocou Gompertz funkcie. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľka 13.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nastavenie rozdielnych kriviek PFS pre PEM v porovnaní s NIVO. **Neakceptujeme** použitie NMA na odvodenie kriviek PFS pre ENC+BIN a DAB+TRAM, preferujeme použitie MAIC. Pri krivke PFS NIVO+IPI, na ktorú sú pri použití MAIC naviazané komparátory akceptujeme použitie Gompertz parametrizácie, ktorú sme upravili o všeobecnú mortalitu podľa NIHO nastavenia. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

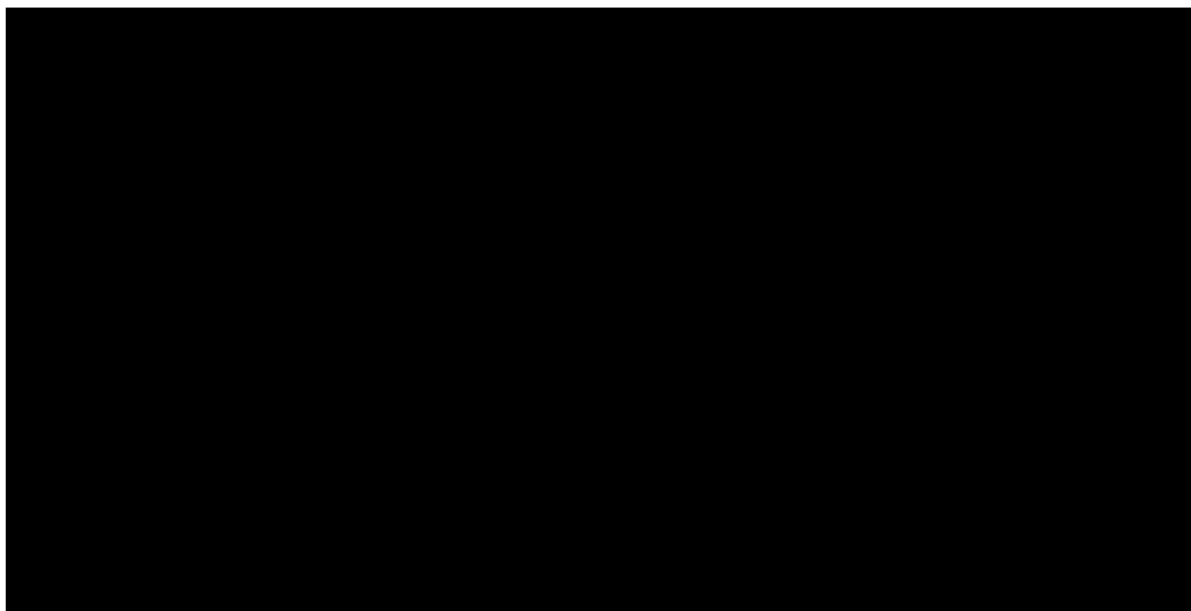
- Krivka PFS PEM by mala mať rovnaký priebeh ako krivka NIVO na základe predpokladu obdobnej účinnosti, ktorý je bližšie diskutovaný v časti 4.
- Pri krivkách ENC+BIN a DAB+TRAM preferujeme použitie výstupov z MAIC pred použitím NMA. Krivky PFS modelované pomocou DR NMA sú výrazne podhodnotené v porovnaní s publikovanými výsledkami zo štúdií týchto komparátorov (Obrázok 10).
- Akceptujeme parametrizáciu krivky NIVO+IPI PFS pomocou Gompertz funkcie. Táto funkcia má najlepší fit podľa AIC a BIC kritérií a po úprave o všeobecnú mortalitu je klinicky plauzabilnejšia než iné parametrizácie. Zároveň je Gompertz funkcia použitá aj pri extrapolácii krivky NIVO.
- Zároveň upozorňujeme, že DR ani po výzvach neposkytol dostatok informácií o metodike a spôsobe naviazania kriviek komparátorov cez NMA aj cez MAIC, preto toto nastavenie prináša neistotu.

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre NIVO+IPI



Zdroj: [1]

Obrázok 10: Porovnanie modelovania kriviek DAB+TRAM a ENC+BIN pomocou MAIC a NMA s publikovanými výsledkami



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a výsledkov výsledkov štúdií COMBI [46] a COLUMBUS [47]

Zotrvanie na liečbe

V základnom scenári podľa DR pacienti zotrvávajú na liečbe do progresie ochorenia, avšak pri liečbe NIVO a PEM maximálne po dobu 78 mesiacov. Tento predpoklad DR vysvetľuje trvaním štúdie CheckMate 067, ktoré podľa DR bolo 78 mesiacov. NIHO v rámci 4. výzvy od DR požadoval úpravu zotrvania na liečbe pomocou TTD dát zo štúdie. DR model neaktualizoval a TTD dáta dodal iba v grafickom znázornení, bez možnosti zakomponovať ich do modelu (Obrázok 11). Zakomponovanie do modelu by podľa DR vyžadovalo dlhší čas. Podľa DR krivka ukazuje, že v 5., 6. a 7. roku bolo na liečbe v ramene NIVO ■■■%, ■■■% a ■■■% pacientov. Výber limitácie 78 mesiacmi je podľa DR konzistentný s podielom ■■■% v 6. roku liečby. DR zároveň v odpovedi na výzvu konštatoval, že použitie PFS je veľmi konzervatívny prístup a zmena na TTD by pravdepodobne znížila náklady na liečbu NIVO a tým aj ICUR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

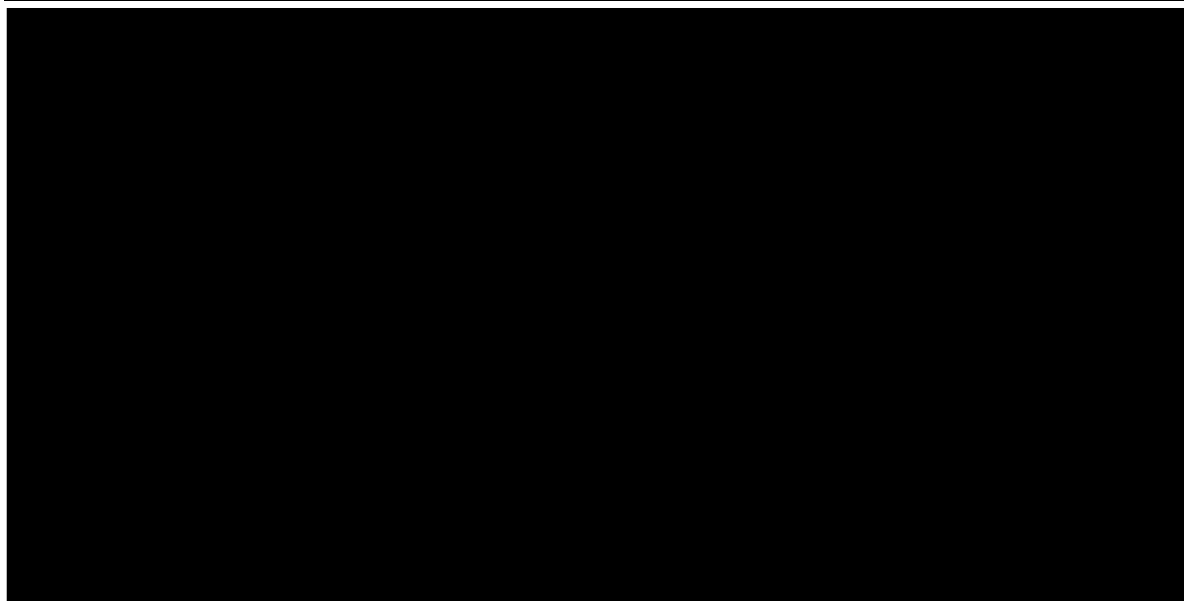
Nastavenie akceptujeme iba pri NIVO a PEM, model sme upravili pri dĺžke liečby ENC+BIN a DAB+TRAM. Toto nastavenie predstavuje výraznú neistotu v modelovaní. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Zotrvanie na liečbe považujeme za kľúčový faktor s výrazným vplyvom na výsledky nákladovej efektívnosti. Nedodanie dát o TTD zo strany DR preto prináša výraznú neistotu do hodnotenia. Navyše

z priloženého grafu nie je jasné, o akú populáciu sa jedná, keďže počet pacientov v riziku v mesiaci 0 je ■, čo je výrazne nižší počet než v štúdií CheckMate 067, kde začínalo liečbu v ramene NIVO 313 pacientov.

- Pre zohľadnenie trvania liečby NIVO a PEM by sme preferovali použitie dát TTD zo štúdie CheckMate 067, avšak túto možnosť model neposkytuje. 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 by bolo z pohľadu NIHO využitie TTD pre projektovanie dĺžky liečby vhodnejšie z dvoch dôvodov:
 - Nezahrnutie pacientov liečených po progresii predstavuje negatívne riziko pre výsledkov nákladovej efektívnosti. Časť pacientov v štúdiách CheckMate 066 a CheckMate 067 užívala liečbu NIVO aj po progresii ochorenia. Podľa výsledkov retrospektívnej analýzy týchto dvoch RCTs sa z 306 pacientov v ramene NIVO, ktorí podľa RECIST kritérií progredovali liečilo NIVO po progresii 85 pacientov, t.j. 28 %. Z týchto pacientov dosiahlo 28% redukciu cieľovej lézie po progresii o 30% voči východiskovému stavu [48]. Liečba po progresii bola v štúdiách CheckMate 066 a 067 umožnená z dôvodu atypickej reakcie nádorov pri imunoterapii, kedy môže prísť k tzv. pseudoprogresii, pri ktorej sa nádor na prechodné obdobie zväčší a podľa RECIST kritérií je tento jav vyhodnotený ako progresia.
 - Nezahrnutie pacientov, ktorí ukončili liečbu pred progresiou predstavuje pozitívne riziko pre výsledok nákladovej efektívnosti. Podľa dodaného grafu TTD (Obrázok 11) bol podiel pacientov na liečbe vo väčšine bodov nižší než podielov pacientov pred progresiou (porovnanie s publikovanými dátami PFS, porov. Obrázok 9), avšak ku grafu nedodal DR dostatok informácií a nie je jasné o akú populáciu ide. Podľa 90-mesačných výsledkov z CheckMate 067 zo 115 pacientov nažive z ramena NIVO je na terapii NIVO 5 pacientov, čo by podporovalo použitie TTD namiesto PFS.
- Nastavenie limitácie dĺžky liečby na 78 mesiacov pri NIVO a PEM po zvážení pozitívnych a negatívnych rizík akceptujeme. Z modelu v nastavení podľa DR vyplýva, že v 79. cykle ešte nesprogredovalo ■% pacientov v ramene NIVO a po 20. rokoch od začatia liečby by bolo na liečbe ešte ■% pacientov, čo nie je realistický predpoklad. Ponechanie liečby do progresie bez stanovenia limitu by tak výrazne znevýhodňovalo výsledok pre NIVO. Rovnaké nastavenie preferujeme pre PEM, z dôvodu rovnakého priebehu kriviek PFS.
- Pri DAB+TRAM a ENC+BIN sme nastavili limitáciu dĺžky liečby na 120 mesiacov. V pôvodnom nastavení DR limitácia pre BRAFi+MEKi nemala opodstatnenie, keďže pri modelovaní ich PFS kriviek pomocou výstupov z NMA boli krivky výrazne podhodnotené. Pri NIHO preferovanom nastavení sú však PFS krivky optimistickéjšie, v súlade s pozorovanými dátami. Pri NIHO nastavení je preto nutné limitovať aj čas na liečbe pre BRAFi+MEKi. NIHO zvolil predpoklad maximálnej liečby 10 rokov. Predpokladáme o niečo dlhšiu liečbu než pri NIVO, na základe publikovaných dát zo štúdie COLUMBUS pre ENC+BIN, v ktorej pri 5-ročnom sledovaní bolo na liečbe ešte 13 % z randomizovaných pacientov, zatiaľ čo v CheckMate 067 bolo v ramene NIVO na liečbe pri 5-ročnom sledovaní 7,7% z randomizovaných pacientov [40].
- Dôležitosť dĺžky liečby NIVO pre výsledky nákladovej efektívnosti 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 [49, str.13]. 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 dát [23].

Obrázok 11: Krivka TTD pre NIVO, štúdia CheckMate 067, 90-mesačné dáta



Zdroj: odpoveď DR na 4. výzvu

Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos NIVO časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, avšak prináša neistotu, vzhľadom na dlhé obdobie extrapolácie.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie CheckMate 067, zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L a DR použil regresný model pre výpočet priemerných utilít v zvolených zdravotných stavoch. Výskyt vybraných NÚ preberá DR z naivného porovnania, na základe výskytu NÚ v štúdiách NIVO a komparátorov (Tabuľka 15). Pri výskyte nežiadúcich účinkov predpokladá DR zníženie kvality života o hodnotu 0,11 podľa publikácie Beusterien K.M. et al 2009 [50]. NÚ vstupujú do kvality života, ako dekrement z dôvodu toxicity, v každom cykle závislý od podielu pacientov na liečbe. DR v modeli nezohľadňuje pokles utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku.

Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou	0,842
Po progresii	0,819
Krátko (menej ako 30 dní) pred úmrtím	-0,082

Zdroj: [1]

Tabuľka 15: Výskyt NÚ vstupujúcich do modelu

	Nivolumab	Dakarbazín	Vemurafenib + Kobimetinib	Dabrafenib + Trametinib	Enkorafenib + Binimetinib
hnačka	2,9% (9/313)	0,5% (1/205)	6,3% (16/254)	1,4% (8/559)	2,6% (5/192)
hypertenzia	-	-		12,0% (67/559)	5,7% (11/192)
kolitída	1,0% (3/313)	-	-	-	-
neutropénia	-	4,4% (9/205)	-	-	-
pyrexia	0%	-	1,6% (4/254)	6,1% (34/559)	3,6% (7/192)
rash	0,3% (1/313)	-	5,9% (15/254)	0,9% (5/559)	1,0 (2/192)
trombocytopenia	-	4,9% (10/205)	-	-	-
únava	1,0% (3/313)	1,0% (2/205)	3,5% (9/254)	1,6% (9/559)	2,1% (4/192)
Zdroj	štúdia CA 209-067 (Larkin J., Chiarion-Sileni V., et al., 2019)	štúdia CA 209-066 (Robert C., Long G.V., et al., 2015)	štúdia coBRIM (Larkin J., Ascierto P.A., et al., 2014)	štúdie COMBI-d, COMBI-v (Robert C., Grob J.J., et al., 2019)	štúdia COLUMBUS (Dummer R, Ascierto PA, et al., 2018)

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme, upravili sme jeden z jeho aspektov**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Preferujeme zohľadnenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku, ktoré sme nastavili podľa publikácie Ara and Brazier 2011 [51]. Táto zmena zvyšuje ICUR voči ENC+BIN o približne 2 570 eur/QALY.
- Hodnoty utility v stave po progresii sú vyššie než hodnoty použité v nedávnej žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab), zároveň rozdiel medzi hodnotou utility pred progresiou a po progresii je v žiadosti Keytruda väčší. Zo štúdie KEYNOTE-006 vychádza hodnota kvality života pred progresiou 0,82 a po progresii 0,72. Zmena utilít v modeli na tieto hodnoty by nemala výrazný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, preto nastavenie akceptujeme.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:


Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 05/2022 kategorizačného zoznamu. V modeli nie je zahrnutá následná liečba, keďže podľa DR „nákladná inovatívna liečba bude pacientovi poskytnutá ako prvá liečebná možnosť“ a „u následnej liečby s nízkymi nákladmi predpokladá minimálny vplyv na výsledok modelovania“. V rámci 4. výzvy bol DR požiadaný o pridanie následnej liečby do modelu. DR toto nastavenie nepridal a tento postup označil za konzervatívny. DR argumentuje, že pri porovnaní NIVO vs BRAFi+MEKi je liečba BRAFi+MEKi v 2. línii menej nákladná, než liečba PEM.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme, upravili sme jednotkové náklady na komparátory**. Nezahrnutie následnej liečby do modelu akceptujeme, ale toto nastavenie je spojené s výraznou neistotou, ktorá by mala byť zohľadnená v dodatočnej zľave. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V modeli sme aktualizovali úhradu za pembrolizumab, keďže v MEA uzavretej v 11/2022 bola dohodnutá nižšia úhrada. Ostatné jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi ZKL k 12/2022 [52]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečivách dabrafenib, trametinib, enkorafenib a binimetinib, ktorú sme aplikovali. Aktualizácia nákladov na lieky najvýraznejšie zvyšuje ICUR voči PEM, o  QALY.

- **Nezahrnutie následnej liečby po progresii, resp. ukončení liečby v 1. línii spôsobuje závažnú neistotu v modelovaní.** V 4. výzve na súčinnosť sme DR vyzvali na doplnenie následnej liečby do modelu. Máme za to, že vzhľadom na voľbu a náklady následnej liečby najmä v prípade BRAF+ pacientov môže zahrnutie následnej liečby výrazne ovplyvniť výsledok nákladovej efektívnosti. BRAF+ pacienti podľa odporúčaní ESMO môžu užívať v 2. línii liečby po zlyhaní anti-PD-1 protilátok (nivolumab, pembrolizumab) kombináciu BRAF a MEK inhibítorov. Liečba BRAFi+MEKi je nákladnejšia než liečba PEM a NIVO. V globálnom nastavení model umožňuje zahrnutie následnej liečby. Podľa najnovších dostupných výsledkov zo 6,5-ročného pozorovania v ramene NIVO užívalo systémovú následnú liečbu 49% pacientov. 19% zo všetkých randomizovaných užívalo následnú terapiu BRAF+MEK inhibítormi [53].

Tabuľka 16: Náklady na lieky podľa DR

Liečivo (liek)	Balenie	ÚZP / balenie	Dávkovanie	Náklady na mesiac
Nivolumab (OPDIVO)	1 x 40 mg / 4 ml	■	240 mg á 2 týždne alebo 480 mg á 4 týždne	■
	1 x 100 mg / 10 ml	■		
Dabrafenib (TAFINLAR) + Trametinib (MEKINIST)	120 x 75 mg	5 597,04 €	150 mg 2x denne	9 849 €
	30 x 2 mg	4 110,43 €	2 mg denne	
Enkorafenib (BRAFTOVI) + Binimetinib (MEKTOVI)	42 x 75 mg	1 344,93 €	450 mg denne	10 689 €
	28 x 50 mg	611,95 €		
	84 x 15 mg	2 226,84 €	45 mg 2x denne	
Pembrolizumab (KEYTRUDA)	1 x 100 mg	2 917,22 €	200 mg á 3 týždne	8 456 €

Zdroj: [1]

Tabuľka 17: Náklady na lieky po aktualizácii NIHO

Liečivo (liek)	Balenie	ÚZP / balenie	Dávkovanie	Náklady na mesiac
Nivolumab (OPDIVO)	1 x 40 mg / 4 ml	■	240 mg á 2 týždne alebo 480 mg á 4 týždne	■
	1 x 100 mg / 10 ml	■		
Dabrafenib (TAFINLAR) + Trametinib (MEKINIST)	120 x 75 mg	5 239,06 €	150 mg 2x denne	9 351 €
	30 x 2 mg	3 977,14 €	2 mg denne	
Enkorafenib (BRAFTOVI) + Binimetinib (MEKTOVI)	42 x 75 mg	1 282,72 €	450 mg denne	9 943 €
	28 x 50 mg	594,96 €		
	84 x 15 mg	2 008,01 €	45 mg 2x denne	
Pembrolizumab (KEYTRUDA)	1 x 100 mg	■	200 mg á 3 týždne	■

Zdroj: spracovanie NIHO na základe ZKL 12/2022 a MEA lieku Keytruda

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na zdravotné stavy a nežiadúce účinky použil neverejné výstupy z prieskumu *Manažment diagnostiky a liečby pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) malígneho melanómu (MM)* uskutočneného pre DR v roku 2022 (ďalej len „BMS MM 2022“) [54]. Prieskum medzi odborníkmi bol realizovaný v 04-05/2018 a nacený v 05/2022. Pri nacení bola použitá databáza jednotkových nákladov MZ SR a ZKL 05/2022.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

Model bol spracovaný neprehľadne, čo sťažovalo a spomaľovalo pochopenie modelu. Výsledok sa neprepočítaval cez makro, avšak výpočet trval mierne dlhšie, približne 5-10 sekúnd pri každej zmene v modeli. DR vo FER dostatočne nevysvetlil viaceré aspekty modelu, najmä prepojenie s dodanou NMA, preto NIHO požadoval dodatočné vysvetlenie v rámci 2. a 4. výzvy. Vysvetlenie však nebolo z pohľadu NIHO dostatočné. DR bol tiež vyzvaný na aktualizáciu modelu vo viacerých bodoch: na dodanie najnovších KM dát, zapracovanie dát TTD do modelu, zapracovanie následnej liečby a doplnenie overenia výsledkov prepočítavaných z NMA. Žiadnu z týchto úprav DR nedodal. Zapracovanie niektorých zmien podľa NIHO bolo vzhľadom na neprehľadnosť a komplexnosť modelu časovo náročné, vzniká aj dodatočná neistota, že niektoré nedostatky neboli z časových dôvodov identifikované.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný ekonomický model dodaný v žiadosti o kategorizáciu. V tabuľke nižšie sú uvedené aj výsledky voči PEM, ktorý DR nepovažuje za relevantný komparátor a zahrnul ho do analýzy scenárov. NIVO je v základnom scenári nákladovo efektívny voči všetkým komparátorm a dominantný voči PEM, ktorý zahrnul v analýze scenárov. Najvyšší ICUR dosahuje voči kombinácii ENC+BIN.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	NIVO	ENC+BIN	DAB+TRAM	PEM
Roky života (diskontované)				
QALY				
Náklady				
Lieky				
Monitoring počas liečby				
Toxicita				
PD monitoring				
spolu				
NIVO vs				
Inkrementálne QALY				
Inkrementálne náklady				
ICUR				
Prahová hodnota - násobok*		3	3	3
Prahová hodnota - v eur*		54 128 €/QALY	54 128 €/QALY	54 128 €/QALY

* doplnené NIHO, je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Za relevantný komparátor považujeme aj PEM, naopak DTIC a VEM+COB nepovažujeme za relevantné komparátory v 1. línii liečby pMM.
- Upravili sme spôsob limitácie všeobecnou mortalitou pri všetkých krivkách v modeli. V nami preferovanom scenári je všeobecná mortalita použitá v cykloch, kedy je riziko úmrtia kvôli všeobecnej mortalite vyššie než riziko úmrtia vychádzajúce z danej parametrizovanej krivky.
- Pri krivkách OS pre PEM a ENC+BIN sme predpokladali rovnaký priebeh (HR=1) ako pri NIVO.

- Upravili sme parametrizáciu krivky OS IPI, na ktorú sa viaže krivka DAB+TRAM z log-normálnej na Gompertz.
- Zmenili sme parametrizáciu krivky PFS krivky NIVO z Gamma na Gompertz funkciu.
- Pri krivke PFS pre PEM sme predpokladali rovnaký priebeh (HR=1) ako pri NIVO.
- Pri krivkách PFS pre ENC+BIN a DAB+TRAM preferujeme naviazanie pomocou výstupov z MAIC, pred naviazaním pomocou výstupov z NMA.
- Upravili sme dĺžku zotrvania na liečbe pri ENC+BIN a DAB+TRAM – s limitáciou na maximálne 120 mesiacov.
- Upravili sme model tak, aby bol zohľadnený pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Aktualizovali sme jednotkové náklady na komparátory podľa ZKL 12/2022 a upravili sme úhradu PEM podľa uzavretej MEA.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, NIVO je dominantný voči DAB+TRAM a ENC+BIN. Voči komparátoru PEM dosahuje NIVO porovnateľný prínos, preto predpokladáme pristupujeme k analýze minimalizácie nákladov. V nej dosahuje NIVO voči PEM zvýšenie nákladov o ■■■ eur v horizonte 30 rokov. NIVO preto voči PEM nie je nákladovo efektívny.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za liek Opdivo v indikácii pokročilý malígny melanóm pre balenie 40 mg vo výške ■■■ eur a pre balenie 100 mg ■■■ eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100mg.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou najmä v kontexte nezahrnutia následnej liečby a predpokladov o zotrvaní na liečbe, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 18: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	NIVO	ENC+BIN	DAB+TRAM	PEM
Roky života (diskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
QALY				
Náklady				
Lieky				
Monitoring počas liečby				
Toxicita				
PD monitoring				
spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
NIVO vs				
Inkrementálne QALY				
Inkrementálne náklady				
ICUR	■■■	NIVO je dominantný	NIVO je dominantný	CMA

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 19: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■% z nákladovo efektívnej úhrady podľa NIHO (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). V predložennom ekonomickom modeli aj po úpravách NIHO evidujeme viacero neistôt, ktoré môžu zásadne ovplyvniť výsledok nákladovej efektívnosti. Celkovú mieru neistoty považujeme za vysokú. Najzávažnejšou príčinou neistoty je nezahrnutie nákladov na následnú liečbu. Detailnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR odmietol do modelu zakomponovať náklady na následnú liečbu, pričom predpokladáme že toto nastavenie môže mať zásadný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. Globálny model takéto nastavenie umožňoval. Tento problém diskutujeme podrobnejšie vyššie v časti 5.1.6.
- Neistota je spojená aj s použitím dodanej NMA a MAIC pre odvodenie kriviek komparátorov. DR nedodal všetky potrebné informácie k týmto nepriamym porovnaniam a nedostatočne vysvetlil ich prepojenie s modelom.
- V modeli sa nepočíta s vyprčaním efektu liečby NIVO v dlhodobom horizonte. Model má zvolený 30-ročný horizont, pričom najnovšie dostupné výsledky pre NIVO, ako aj pre NIVO+IPI a IPI, na ktoré sa viažu krivky komparátorov sú z 90-mesačného pozorovania CheckMate 067, a použité výsledky pre modelovanie sú zo 60-mesačného pozorovania.
- DR bol vyzvaný, aby upravil zotrvanie na liečbe NIVO v modeli podľa TTD, namiesto pôvodného modelovania na základe PFS a limitácie 78 mesiacmi. DR toto nastavenie neupravil, pričom tento prístup označuje za výrazne konzervatívny, môže byť teda spojený s pozitívnym rizikom. NIHO kvôli nedodaniu dát nevie zhodnotiť či ide o pozitívne riziko a v akej miere.
- DR bol vyzvaný, aby model aktualizoval s použitím najnovších dát zo štúdie CheckMate 067. V súčasnosti sú dostupné dáta z minimálne 90-mesačného sledovania, pričom DR pri modelovaní používa výsledky zo 60-mesačného sledovania.
- Model bol spracovaný neprehľadne a komplexne, preto vzniká neistota, že kvôli časovým lehotám nebolo možné niektoré nedostatky identifikovať.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model založený na dátach z minimálne 60-mesačného sledovania štúdie CheckMate 067. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok NIVO voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

NIVO preukázal klinický prínos voči liečbe DAB+TRAM (■■■ QALY) pri nižších inkrementálnych nákladoch, z čoho vyplýva že NIVO je v porovnaní s DAB+TRAM dominantný. V porovnaní s ENC+BIN dosahuje NIVO nevýznamne vyšší prínos (■■■ QALY) pri nižších inkrementálnych nákladoch, z čoho vyplýva, že NIVO je v porovnaní s ENC+BIN dominantný. V porovnaní s PEM dosahuje NIVO rovnaký prínos pri vyšších inkrementálnych nákladoch.

NIVO pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti voči komparátoru PEM. Aby bol liek Opdivo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, môže byť maximálna výška UZP za liek Opdivo v indikácii pokročilý malígny melanóm pre balenie 40 mg ■■■eur a pre balenie 100 mg ■■■eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100 mg.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nezohľadnenia nákladov na následnú liečbu a modelovania zotrvanie na liečbe. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO, čo znamená maximálnu výšku UZP za liek Opdivo pre balenie 40 mg ■■■eur a pre balenie 100 mg ■■■eur, čo znamená zľavu voči navrhovanej oficiálnej úhrade vo výške ■■■% pre balenie 40 mg a ■■■% pre balenie 100 mg.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur a čistý dopad Opdivo v zanedbateľnej výške, z dôvodu nahrádzania PEM s porovnateľnými nákladmi.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, pričom čistý dopad po zarataní nahrádzanej liečby bude ■ mil. eur.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v modeli predpokladá kategorizáciu Opdivo k 1.12.2022 a postupný nábeh nových pacientov liečených Opdivo. Miera zotrvania na liečbe je nastavená podľa miery PFS v ramene NIVO vychádzajúcej z modelu nákladovej efektívnosti. DR predkladá dva scenáre podľa výšky úhrady Opdivo – pri oficiálnej úhrade a pri navrhovanej dôvernej úhrade. Výpočet nákladov na nahrádzanú liečbu prevzal DR zo žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda, v ktorej sú tieto náklady vypočítané ako vážený priemer na základe predpokladaného zastúpenia liečby v 1. a 2. línii podľa prieskumu PHARM-In (Tabuľka 22).

Pri odvodení vhodnej populácie na liečbu NIVO DR zvolil nasledujúci spôsob výpočtu a predpoklady (Tabuľka 20):

- Ročná incidencia pacientov s MM v roku 2022 bude na úrovni 960 pacientov podľa NOR SR [5], z nich:
 - v III. klinickom štádiu (KŠ) je 9,1% pacientov podľa NOR SR. Z nich:
 - 4,33% sú pacienti s neresektovateľným lokálnym nálezom podľa prieskumu PHARM-In
 - 22,73% sú pacienti, ktorí prejdú do IV. KŠ počas roku podľa prieskumu PHARM-In.
 - v IV. KŠ je 9,12% pacientov podľa NOR SR.
- Prevalencia MM v roku 2021 bola na úrovni 8095 pacientov, z nich:
 - 89,7% v I-II. KŠ podľa Modrej knihy ČOS, z toho 1% progreduje v rámci roka do IV. KŠ
 - 4,89% v III. KŠ podľa ČOS, z nich 22,7% progreduje počas roka do IV. KŠ
 - 2,33% v IV. KŠ
- Celkovo je podľa DR vhodných na liečbu NIVO 112 novodiagnostikovaných a 352 pacientov z prevalentného ramena, spolu 464 pacientov.
- Z týchto pacientov však podľa DR začne liečbu iba časť, keďže časť pacientov z prevalentného ramena je už liečená PEM. DR prevzal počet liečených pacientov PEM v indikácii pMM, ktorý odhaduje na 220, z FER lieku Keytruda. Tento počet by mal zodpovedať pacientom, ktorí po de-kategorizácii lieku Keytruda pokračovali na liečbe.
- DR preto predpokladá, že liečbu NIVO začnú iba novo-diagnostikovaní pacienti a pacienti progredujúci v rámci prevalentných pacientov, t.j. 275 pacientov v prvom roku. Tento predpoklad DR odôvodňuje tým, že zvýšili pacienti z prevalentného ramena by už začali liečbu PEM. Zároveň DR predpokladá postupnú penetráciu v tejto populácii, a medziročný nárast vhodnej populácie na úrovni 4,8%. Predpokladaný počet pacientov liečených NIVO je zobrazený v Tabuľka 21 .

Tabuľka 20: Odvodenie počtu vhodných pacientov podľa DR

Číslo riadku	Skupina populácie	Počet	Podiel
1	Incidencia 2022	960	
2	z toho v III. KŠ	87	9,10%
3	pacienti s neresept. nálezom v III. KŠ	4	4,33% (z 2.)
4	pacienti progredujúci do IV. KŠ	20	22,73% (z 2.)
5	pacienti v IV. KŠ	88	9,12% z 1.
	SPOLU INCIDENCIA = 3+4+5	112	
6	Prevalencia 2021	8095	
7	z toho v I-II. KŠ	7261	89,70%
8	progredujúci do IV. KŠ	73	1,00%
9	z toho v III. KŠ	396	4,89%
10	pacienti progredujúci do IV. KŠ	90	22,70%
11	pacienti v IV. KŠ	189	2,33%
	SPOLU PREVALENCIA = 8+10+11	352	
	SPOLU PREVALENCIA + INCIDENCIA	464	

Zdroj: [1]

Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Vhodní pacienti na liečbu MM podľa DR*	275	289	303	318	334	351
Podiel pacientov, ktorí začnú liečbu NIVO	4%	70%	80%	90%	90%	90%
Noví pacienti na NIVO	10	202	242	286	301	316
Pokračujúci pacienti z predch. obdobia	1	11	136	242	351	448
SPOLU liečení NIVO	11	213	378	528	652	764

Poznámka: nejde o všetkých vhodných pacientov, ale o potenciálnych pacientov začínajúcich liečbu NIVO, vysvetlenie v texte vyššie. Ide o súčet riadkov 3,4,5,8,10 z tabuľky vyššie.

Zdroj: [1]

Tabuľka 22: Odhadované zastúpenie a náklady na nahrádzanú liečbu podľa DR

	Zastúpenie liečby	Náklady na 30 dní
Dakarbazín	77%	136 €
Dabrafenib+trametinib	0,75% (=3,24% z 23%)	11 729 €
Enkorafenib+binimetinib	19,14% (=83,23% z 23%)	9 849 €
Vemurafenib+kobimetinib	3,11 % (=13,53% z 23%)	10 689 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (vážený priemer)		2 410 €

Zdroj: [1]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Pacienti liečení NIVO	■	■	■	■	■	■
Náklady na NIVO pri dôvernej úhrade = hrubý dopad	■	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1.-12. mes.	13.-24. mes.	25.-36. mes.
Pacienti začínajúci liečbu v danom období	■	■	■
Pacienti pokračujúci na liečbe z predch. období	■	■	■
SPOLU pacienti liečení NIVO v danom období	■	■	■
Náklady na NIVO pri dôvernej úhrade = hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■

Pozn: *DR predpokladá jedného pacienta pokračujúceho na liečbe z výnimkového režimu

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklady o počte novodiagnostikovaných pacientov s pMM. **Neakceptujeme** predpoklad o počte pacientov z prevalentného ramena, ktorý sme upravili. **Neakceptujeme** zloženie a náklady nahrádzanej liečby a podiel pacientov ktorí zotrávajú na liečbe NIVO. **Neakceptujeme** odvodenie počtu liečených pacientov z celkového počtu vhodných pacientov. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:





































- Pri odvodení pacientov z prevalentného ramena DR nezapočítava pacientov v III. KŠ s neresektovateľným nálezom. Oprava výpočtu – započítanie pacientov s neresektovateľným nálezom aj v III. KŠ - zvýšila počet vhodných pacientov z prevalentného ramena z 352 na 365. Zároveň však v NIHO scenári počítame, že v 2. a ďalšom roku sa už z prevalentného ramena nebudú započítavať pacienti v IV. KŠ a budú sa započítavať iba tí, ktorí v danom období sprogredujú do IV. KŠ a neresektovateľného III. štádia.
- Neakceptujeme odvodenie počtu pacientov na NIVO z vhodných pacientov. V NIHO scenári predpokladáme na základe údajov z prieskumu PHARM-In, že zo všetkých pacientov s pMM sa 64,5% začne liečiť anti-PD-1, a to NIVO alebo PEM. Ďalej predpokladáme, že z týchto pacientov 30% v 1. roku a 50% v 2. a ďalších rokoch sa začne liečiť NIVO, teda od 2. roku po zaradení bude mať NIVO polovičný podiel na liečbe anti-PD-1.
- Zloženie a náklady nahrádzanej liečby nepočítajú s kategorizovaným PEM, zároveň je v nich zmiešaná liečba v 1. a 2. línii. Za nahrádzanú liečbu považujeme iba PEM, keďže v predchádzajúcom kroku uvažujeme iba o pacientoch ktorí nezačnú v 1.línii liečbu BRAFi/MEKi, ale anti-PD-1.
- Podiel pacientov zotrávajúcích na liečbe NIVO sme nastavili podľa podielu pacientov na liečbe v modeli nákladovej efektívnosti.
- V NIHO nastavení predpokladáme, že Opdivo by mohol byť do ZKL zaradený od 1.5. 2023. Model dopadu na rozpočet predložený DR bol upravený v pomenovaných parametroch.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad Opdivo v zanedbateľnej výške, z dôvodu nahrádzania PEM s porovnateľnými nákladmi. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, pričom čistý dopad po zarataní nahrádzanej liečby bude ■ mil. eur.



















Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie v ZKL od 1.5.2023

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Noví pacienti liečeni NIVO	37	82	95	96	96	96
Pokračujúci pacienti na NIVO	1	28	70	104	133	161
Spolu pacienti liečeni NIVO v danom roku	38	110	165	200	229	257
Náklady na NIVO pri navrhovanej úhrade DR						
Náklady na NIVO pri nákladovo-efektívnej úhrade podľa NIHO						
Náklady na NIVO pri finálnej odporúčanej zľave podľa NIHO						
Náklady na nahrádzanú liečbu						
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo - efektívnej úhrade podľa NIHO*						
Čistý dopad na rozpočet pri finálnej odporúčanej zľave						

Poznámka: *rozdiel je spôsobený mierne vyššou úhradou NIVO v porovnaní s PEM, kvôli vyšším celkovým nákladom na administráciu PEM v modeli nákladovej efektívnosti

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1.-12. mes.	13.-24. mes.	25.-36. mes.
Noví pacienti liečeni NIVO	56	95	95
Pokračujúci pacienti na NIVO	1	37	82
Spolu pacienti liečeni NIVO v danom roku	57	132	177
Náklady na NIVO pri navrhovanej úhrade DR			
Náklady na NIVO pri nákladovo-efektívnej úhrade podľa NIHO			
Náklady na NIVO pri finálnej odporúčanej zľave podľa NIHO			
Náklady na nahrádzanú liečbu			
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo - efektívnej úhrade podľa NIHO*			
Čistý dopad na rozpočet pri finálnej odporúčanej zľave			

Poznámka: *rozdiel je spôsobený mierne vyššou úhradou NIVO v porovnaní s PEM, kvôli vyšším celkovým nákladom na administráciu PEM v modeli nákladovej efektívnosti

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos NIVO pri liečbe pMM v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie NIVO. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A sa vyjadril, že na Slovensku nebola v čase, keď bol oslovený, zabezpečená adekvátna liečba pMM, keďže PEM nebol kategorizovaný. V čase publikácie hodnotenia však liek Keytruda (liečivo PEM) už je zaradený v ZKL, takže dostupnosť imunoterapie bude zabezpečená dostatočne. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Opdivo na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Spôsob podania NIVO vyžaduje dochádzanie do onkologického centra, rovnako ako pri PEM. Liečba preto môže byť náročnejšia alebo dokonca nedostupná pre pacientov, ktorí by mali problém s dochádzaním kvôli vzdialenosti, mobilite alebo podpore príbuzných. Liečba BRAF+MEK inhibítormi je v tomto smere menej náročná, keďže sa podávajú tabletovou formou.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

NIVO je podávaný i.v. formou, každé 2 týždne alebo každé 4 týždne. PEM má inú frekvenciu dávkovania – každé 3, resp. každých 6 týždňov. Rozdiel v záťaži na zdravotný systém bude závisieť bude závisieť o voľby frekvencie dávkovania. Ako je spomenuté vyššie, liečba BRAF+MEK inhibítormi nevyžaduje prítomnosť zdravotníckeho personálu, keďže sa podávajú orálne. Z tohto pohľadu predstavujú najmenšiu organizačnú záťaž BRAFi+MEKi.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Odborník A sa vyjadril, že NIVO je podávaný v ambulancii klinického onkológa. Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môže liečbu indikovať onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Do hodnotenia nebol dodaný žiadny vstup pacientov. Vstup patientskej organizácie Melanoma UK do NICE hodnotenia nie je v tomto prípade relevantný, keďže v UK bol liek Opdivo hodnotený v tejto indikácii začiatkom roku 2016, kedy nebol dostupný PEM ani ENC+BIN, t.j. štandard starostlivosti bol odlišný od súčasnej slovenskej praxe.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník A sa vyjadril, že na Slovensku nebola v čase jeho vstupu zabezpečená adekvátne liečba pMM, keďže PEM nebol kategorizovaný. V čase publikácie hodnotenia však liek Keytruda (liečivo PEM) už bude opätovne zaradený v ZKL, takže dostupnosť imunoterapie bude zabezpečená dostatočne. Keďže NIVO a PEM vyžadujú pravidelné intravenózne podanie za prítomnosti zdravotníckeho pracovníka, môže byť prístup k liečbe pre určité skupiny pacientov sťažený.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Do hodnotenia nebol dodaný žiadny vstup pacientov. Vstup patientskej organizácie Melanoma UK nezodpovedá túto otázku.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Do hodnotenia nebol dodaný žiadny vstup pacientov. Vstup patientskej organizácie Melanoma UK nezodpovedá túto otázku.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

NIVO sa podáva dospelým pacientom. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, okulárnym melanómom alebo s aktívnymi metastázami v mozgu alebo s leptomeningeálnymi metastázami boli z klinických skúšaní s NIVO vylúčení.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.,
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.
Autor: Ing. Kristína Kráľovičová

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.; MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.
Konzultácie: MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci: Odborník A: ■

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Kralovicova K., Kozak D., Stanak M.: Liečivo nivolumab (Opdivo) v monoterapii na liečbu pokročilého (neresektovateľného alebo metastatického) melanómu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 12A; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmakoekonomický rozbor lieku Opdivo; Žiadosť o kategorizáciu lieku Opdivo; 2022. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25611>
- [2] Up to date; Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-of-metastatic-melanoma-with-braf-and-other-molecular-alterations?search=braf%20melanoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H100473062
- [3] Andrežalová Vochyanová I.. Systémová liečba metastatického melanómu. Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 147–151. <https://www.solen.sk/storage/file/article/3600fe60cee26d02e66b1ba41dc8e05e.pdf>
- [4] Sacchetto L, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. Eur J Cancer. 2018 Mar;92:108-118. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.024. Epub 2018 Jan 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395684/>
- [5] NCZI: [Národný onkologický register SR – prezentácia výstupov \(nczisk.sk\)](http://nczisk.sk)
- [6] 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/>
- [7] Up to date: Risk factors for the development of melanoma; <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-the-development-of-melanoma?source=history>
- [8] Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Jun;23(6):1080-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0821. PMID: 24876226; PMCID: PMC4151553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876226/>
- [9] Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Feb;3(2):233-45. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0108. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20086181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20086181/>
- [10] Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):938-945.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149. Epub 2017 Aug 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864306/>
- [11] Up to date; Overview of the management of advanced cutaneous melanoma; <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma>
- [12] Gershenwald JE, et al.; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409. Epub 2017 Oct 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028110/>
- [13] American Cancer Society; Survival Rates for Melanoma Skin Cancer <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>
- [14] NHS; Cancer Survival in England, cancers diagnosed 2015 to 2019, followed up to 2020 <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cancer-survival-in-england/cancers-diagnosed-2015-to-2019-followed-up-to-2020>
- [15] Habif TP, et al. Clinical dermatology. Elsevier Health Sciences, 2009, ISBN 0323080375.
- [16] ECIS – Európsky informačný systém o rakovine; <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
- [17] Michelin, O. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz411 Published online 30 September 2019. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf)
- [18] Michelin, O et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Published in 2020 – Ann Oncol (2020). <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/melanoma/cutaneous-melanoma/consensus-recommendations-locoregional-melanoma>
- [19] EMA; SPC lieku Opdivo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_sk.pdf

- [20] EMA; SPC lieku Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [21] EMA; SPC lieku Tafinlar(dabrafenib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_en.pdf
- [22] EMA; SPC lieku Braftovi (encorafenib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_sk.pdf
- [23] NICE; Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance Published: 18 February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384>
- [24] CT.gov: Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared With Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma (CheckMate 066) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01721772>;
- [25] CT.gov: Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01844505?view=results>
- [26] CT. Gov: A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01721746>
- [27] Robert, Caroline et al. "Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 38,33 (2020): 3937-3946. doi:10.1200/JCO.20.00995. Supplementary information. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997575/>
- [28] DR; NMA dodaná v rámci žiadosti o kategorizáciu lieku Opdivo. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25611>
- [29] Atkins et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Nivolumab + Ipilimumab and BRAF + MEK Inhibitors for the Treatment of BRAF-Mutant Treatment-Naive Advanced Melanoma; Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018; April 14-18, 2018; Chicago, IL; dodané ako príloha k odpovedi na výzvu č. 4;
- [30] Atkins et. al. Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/imt-2018-0208?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
- [31] Tarhini, A A et al. "A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab plus ipilimumab with BRAF plus MEK inhibitors for the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma☆." *ESMO open* vol. 6,2 (2021): 100050. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556898/>
- [32] DR; Odpoveď na výzvu č. 2. prijatá 21.10.2022.
- [33] Franken, Margreet G et al. "A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 123 (2019): 58-71. doi:10.1016/j.ejca.2019.08.032. https://www.researchgate.net/publication/336982181_A_systematic_literature_review_and_network_meta-analysis_of_effectiveness_and_safety_outcomes_in_advanced_melanoma/citation/download
- [34] Wolchok, Jedd D et al. "Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,2 (2022): 127-137. doi:10.1200/JCO.21.02229. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02229?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [35] Fessas, Petros et al. "A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab." *Seminars in oncology* vol. 44,2 (2017): 136-140. doi:10.1053/j.seminoncol.2017.06.002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612055/>
- [36] CADTH; Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma. Final recommendation. Publikované 04/2016. <https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-melanoma-details>
- [37] NICE; Single Technology Appraisal Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma [ID845], Committee papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/documents/committee-papers>
- [38] Robert et al, (2015): Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation; Supplementary appendix; https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1412082/suppl_file/nejmoa1412082_appendix.pdf
- [39] CADTH (pCODR); Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma. Final Clinical Guidance Report. Publikované 04/2016. <https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-melanoma-details>

- [40] Supplement to: Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1910836/suppl_file/nejmoa1910836_appendix.pdf
- [41] Jansen JP et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health*. 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636374/>
- [42] Pasquali_S, Hadjinicolaou_AV, Chiarion Sileni_V, Rossi_CR, Mocellin_S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD011123. DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011123.pub2/full>
- [43] CADTH (pCODR); Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma: Final Economic Guidance Report; <https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-melanoma-details>
- [44] Bristol Myers Squibb; Checkmate 067: 7.5-year follow-up of OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab) in 1L metastatic melanoma
https://www.opdivohcp.com/assets/commercial/us/opdivohcp/en/pdf/en/Checkmate_067_Follow_Up_Data_Presentation.pdf
- [45] Latimer, L.; NICE DSU Technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data; 2013; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf.
- [46] Robert, Caroline et al. "Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma." *The New England journal of medicine* vol. 381,7 (2019): 626-636. doi:10.1056/NEJMoa1904059. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1904059>
- [47] Dummer, Reinhard et al. "COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,36 (2022): 4178-4188. doi:10.1200/JCO.21.02659; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35862871/>
- [48] 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
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2634503>
- [49] pan-Canadian Oncology Drug Review; Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma: Final Economic Guidance Report; <https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-melanoma-details>
- [50] Beusterien, K M et al. "Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia." *British journal of cancer* vol. 101,3 (2009): 387-9. doi:10.1038/sj.bjc.6605187
- [51] Ara, Roberta, and John E Brazier. "Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available." *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* vol. 14,4 (2011): 539-45. doi:10.1016/j.jval.2010.10.029
- [52] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2022 – 31.12.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 05/2022; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205>.
- [53] Wolchok, Jedd D et al. "Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,2 (2022): 127-137. doi:10.1200/JCO.21.02229. Supplement.
https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.21.02229/suppl_file/DS_JCO.21.02229.pdf
- [54] BMS; Manažment diagnostiky a liečbypokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) malígneho melanómu (MM)Správa z prieskumu. 2022.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dokumentu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	Slovenská onkologická spoločnosť
Pracovná pozícia	Primár a prednosta Kliniky ■
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov? <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením? <input type="checkbox"/> iné (uvedzte):
Zdravotný problém a opis technológie	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Zlepšenie OS
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky	2. HR<0.70

<p>významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že predmetné liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>3. Áno (dnes nie je žiadna imunoterapia na malígny melanóm kategorizovaná)</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novou technológiou?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)?</p>	<p>Neviem</p> <p>Ani nie, aj u pacientov s aktívnym autoimunitným ochorením je možné, za určitých okolností, podať imunoterapiu (a nivolumab)</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je predmetná technológia nad rámec SPC (tzv. off label) používaná?</p>	<p>Nivolumab ma cez >10 EMA/SPC registrovaných indikácií, takže ani nie</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. Buď cestou praktický lekár -> dermatovenerológ alebo pri metastatickom ochorení aj cez všeobecné interné, chirurgické, ortopedické vyšetrenia (pátranie po príčinách bolesti, zvýšených pečenejových enzýmov a pod.)</p> <p>2. DTIC – jediný <i>de facto</i> dostupný preparát u BRAF wt Pembrolizumab – imunoterapia – na výnimky ZP, u BRAF wt a mut BRAF/MEKi – cielená liečba – iba u BRAF mut pacientov T-VEC intralezionálna liečba nie je dostupná, tak isto ani perfúzia končatiny melfalanom a pod.</p> <p>3. Nie, používajú sa ESMO a NCCN guidelines</p> <p>4. Ako 2.línia podľa toho čo bolo použité v 1.líni – BRAF/MEKi aj neboli, prípadne imunoterapia, alebo klasická chemoterapia – DTIC, alebo paklitaxel, karboplatina</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liek je podávaný ambulantne i.v. Ambulancie klinického onkológa</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Žiadna imunoterapia nieje dnes (November 2022) kategorizovaná na malígny melanóm kože, (iba BRAF/MEKi u BRAF mut pacientov)</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Áno</p> <p>Pacienti sa právom dožadujú štandardnej liečby – t.j. imunoterapia na ich ochorenie</p>

G0009 Kto by dané liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Je nutné zakategorizovať aj ďalšie indikácie imunoterapie – vid' SPC/EMA schválené indikácie • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Efektívna, štandardná liečba malígneho melanómu • Asi sme posledná krajina v EÚ, ktorá túto liečbu nehradí • Po kategorizácii na melanóm by mali nasledovať ďalšie Dg. – oblička, GIT, pľúca, m.Hodgkin a pod. 	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od patientskej organizácie.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od patientskej organizácie.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva NIVO v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu žiadosti. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Keďže indikácie pMM a RCC majú spoločné konanie, výzvy týkajúce sa výhradne indikácie RCC tiež pozastavovali konanie. Pre konzistentnosť nižšie začíname od výzvy č.2, keďže výzva č. 1 sa týkala výhradne indikácie RCC, ako aj výzva č. 3.

Celé znenie výziev je dostupné na portáli kategorizácie. Celé znenie odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu číslo 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 22.09.2022	Dátum odpovede: 21.10.2022	
1.1. Predložiť dôkazy o klinickej účinnosti nivolumabu v 2. a ďalších líniiach liečby.	DR sa v odpovedi odvoláva na výsledky štúdie CheckMate 037, v ktorej bol porovnaný NIVO v 2. línii liečby po ipilimumabe, v porovnaní s výberom chemoterapie podľa investigátora.	Odpoveď neakceptujeme. Štúdiu CheckMate 037 nepovažujeme za vhodnú pre zodpovedanie nami definovanej výskumnej otázky, s definovanými komparátormi.
1.2. Doložiť a doplniť do farmako-ekonomického modelu najnovšie výsledky štúdií CheckMate 066 a CheckMate 067. DR použil pre modelovanie výsledky štúdie CheckMate 067 z minimálne 60-	DR neaktualizoval ekonomický model z dôvodu nedostatku času. DR poskytol v grafickom vyobrazení porovnanie novších výsledkov PFS a OS s predikovanými výsledkami z modelu pričom argumentoval, že	Odpoveď akceptujeme. Neistotu súvisiacu s použitím skorších výsledkov diskutujeme v časti 5.2. pri voľbe extrapolácií.

mesačného sledovania, pričom sú publikované aj novšie výsledky.	pozorované dáta (72, 78 a 90 mesačné) sú priaznivejšie než extrapolácie zo 60-mesačných dát.	
1.3. Predložiť NMA s najnovšími výsledkami OS a PFS pre komparátory.	DR doložil výsledky aktualizovanej NMA pre ukazovateľ OS zo 72-mesačných dát štúdie, vo forme NIVO vs komparátory. DR argumentuje, že na základe stability neskôr publikovaných výsledkov by zahrnutie novších výsledkov NMA nemenilo výsledky modelu. DR nepredložil aktualizáciu v ukazovateli PFS s odvolaním sa na časové hľadisko.	Odpoveď akceptujeme, avšak nedodanie aktualizovaných výsledkov pre PFS považujeme za problematické a odôvodnenie za nedostatočné.
1.4. Predložiť podklady ku klinickej účinnosti voči komparátoru pembrolizumab.	DR predložil (aj v rámci odpovede na bod 1.3.) výsledky z DR NMA pre NIVO vs PEM, avšak iba v ukazovateli OS.	Odpoveď akceptujeme, avšak nedodanie výsledkov pre PFS považujeme za problematické.
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.	DR dodal vysvetlenie modelovania kriviek OS a PFS pre komparátory, na základe parametrov vychádzajúcich z DR NMA. Krivky BRAFi+MEKi sa podľa DR prirodzene vzťahujú iba na porovnanie v BRAF+ subpopulácii.	Vysvetlenie prepojenia DR NMA a modelu síce objasnilo použitie „d“ parametrov, ale nepostačuje pre overenie prepojenia DR NMA a modelu. V DR NMA totiž nie sú vo výsledkoch uvedené „d“ parametre, ktoré DR využíva pri modelovaní.
1.6. Predložiť výsledky NMA s použitím random effect modelu alebo odôvodniť použitie fixed effect modelu s posúdením heterogenity zahrnutých štúdií.	DR nedodal výsledky random effect modelu, keďže podľa DR nie je možné z dôvodu nedostatku dôkazov estimovať parameter heterogenity.	Odpoveď akceptujeme, avšak dodanú DR NMA považujeme v tomto smere za metodicky nedostatočnú. Bližšie sa aspektom heterogenity venujeme v diskusii v klinickej časti.
1.7 Vysvetliť a doložiť údaje z Modrej knihy Českej onkologickej spoločnosti, ktoré DR používa pre odvodenie populácie v jednotlivých štádiách pokročilého ochorenia.	DR vysvetlil, že tento údaj prebral z FER lieku Keytruda a tieto dáta neboli spochybnené MZ SR.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu číslo 4

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 20.12.2022	Dátum odpovede: 23.12.2022	
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). Doplnenie NIHO požaduje z dôvodu potreby zhodnotenia parametrizácií a času na liečbe.	DR nedoplnil žiadne KM dáta. Opätovne sa odvoláva na lepšie výsledky v pozorovaných dátach než v extrapolácii zo 60-mesačných dát. K TTD sa vyjadruje v odpovedi na bod č.3.	Nedodanie KM dát spôsobuje neistotu pri hodnotení vhodnosti parametrizácií, bližšie ho diskutujeme v časti 5.2. pri voľbe extrapolácií. Odôvodnenie nedodania dát považujeme za nedostatočné.
2. Zohľadniť v modeli následnú liečbu po 1. línii liečby NIVO.	DR nedoplnil do modelu následnú liečbu. Podľa DR následná liečba pozostáva najmä z nízkonákladnej paliatívnej liečby, teda doplnenie by nemalo významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. Zároveň DR argumentuje, že tento prístup je konzervatívny, keďže liečba PEM je	Nezahrnutie následnej liečby považujeme na najväčšiu neistotu spojenú s modelovaním. DR v argumentácii používa viacero nevysvetlených predpokladov. Túto neistotu reflektuje aj požadovaná dodatočná zľava. Bližšie diskutujeme tento problém v časti 5.2.

	nákladnejšia než liečba BRAFi+MEKi a PEM sa pacienti liečia kratšie.	
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.	DR nedoplňil do modelu, ani neposkytol dáta k TTD. DR poskytol iba grafické znázornenie TTD krivky, priamo v odpovedi na výzvu. DR argumentuje, že pri 5,6 a 7 ročnom sledovaní bol podiel pacientov na liečbe nižší než podiel pacientov pred progresiou predikovaný z modelu, preto je modelovanie na základe PFS podľa DR konzervatívne.	Nedodanie dát k TTD a nezohľadnenie TTD pri modelovaní času na liečbe spôsobuje neistotu pri modelovaní . Túto neistotu diskutujeme podrobne v časti 5.2.
4. V nadväznosti na 2. výzvu doplniť výsledky aktualizovanej NMA pre ukazovateľ PFS, vo forme porovnania NIVO a relevantných komparátorov.	DR nedoplňil aktualizované výsledky pre PFS, ani žiadne výsledky vo forme NIVO vs komparátory. DR argumentuje, že považuje už dodané informácie v odpovedi na 2. výzvu za dostatočné.	DR neposkytol dostatočné informácie pre vyhodnotenie komparatívnej účinnosti NIVO vs komparátory v ukazovateli PFS.
5. Vysvetliť spôsob výpočtu časovo-závislých HR z modelu, za účelom overenia prepojenia modelu s dodanou NMA.	DR odpovedal, že považuje vysvetlenie v rámci odpovede na bod 1.5. predchádzajúcej výzvy za dostatočné.	NIHO nepovažuje vysvetlenie za dostatočné , keďže naďalej nemá možnosť overiť súlad medzi HR dodanými v NMA a parametrami, ktoré sú použité pri modelovaní kriviek komparátorov.
6. Dodať metodiku a podrobné informácie k MAIC porovnaniu s BRAFi+MEK inhibítormi, ktoré používa DR v analýze scenárov.	DR dodal dokument a vysvetlenie MAIC, spolu s parametrami použitými v modeli.	DR podľa NIHO nedodal aktuálny dokument k MAIC . Publikácia k MAIC, na ktorú sa odvoláva DR neobsahuje všetky komparátory, pre ktoré DR v modeli MAIC používa.

Stretnutie so zástupcom DR na MZ SR – 14.12.2022

Dňa 14.12.2022 prebehlo na pôde MZ SR stretnutie NIHO so zástupcami DR (Swixx Biopharma) a zástupcami spoločnosti InovaHealth, ktorí pripravovali lokálnu adaptáciu modelu nákladovej efektívnosti. Stretnutie inicioval NIHO. Predmetom stretnutia bola najmä požiadavka NIHO na vysvetlenie niektorých aspektov modelu týkajúcich sa prepojenia dodanej NMA s modelom. Zástupcovia DR čiastočne vysvetlili niektoré aspekty, avšak vysvetlenie nebolo postačujúce. NIHO zároveň s DR komunikoval o nadchádzajúcej výzve na opravu žiadosti.

9.6. Vyhodnotenie validity NMA

Study reference	DR NMA
RELEVANCE	
Is the population relevant?	no ¹⁰
Are any relevant interventions missing?	no
Are any relevant outcomes missing?	yes ¹¹
Is the context (settings and circumstances) applicable?	yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	unclear ¹²
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	no
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	unclear ¹³
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	-
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	yes
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	unclear
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	no
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	-
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	-
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	yes
15. Are the individual study results reported?	no
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	no
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	no
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	no
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	yes
22. If yes, were steps taken to address these?	yes

¹⁰ Predtým neliečení pacienti

¹¹ Kvalita života, nežiadúce účinky

¹² NMA neobsahovala vyhodnotenie bias jednotlivých štúdií

¹³ NMA ich konkrétne nedefinuje, ale NIHO má za to, že existujú, napr. v predchádzajúcej systémovej liečbe