

Liečivo nivolumab (Opdivo) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe

Hodnotenie zdravotníckej technológie

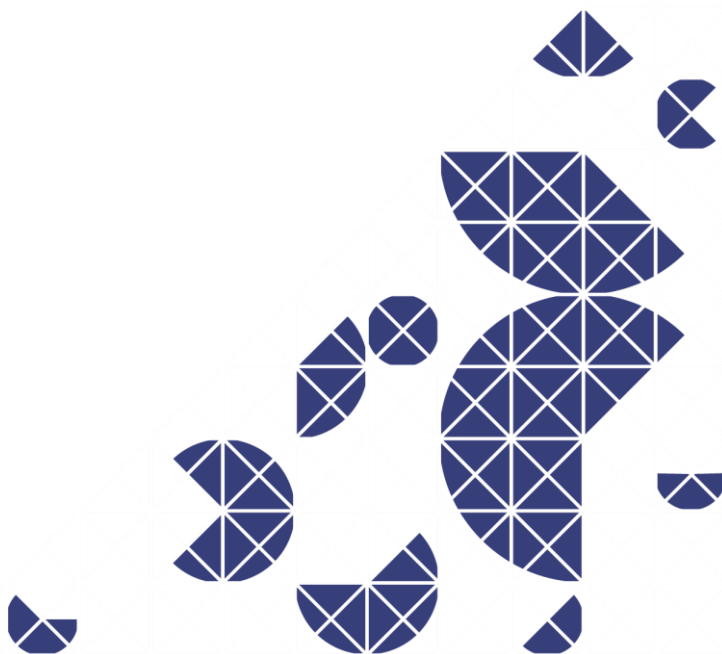
Číslo žiadosti:
29936, 29937

ATC skupina:
L01FF01

ŠÚKL kód:
5329B, 5330B

Publikované dňa:
18.3.2024

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: 57 / 2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	15
2.1. Výskumné podotázky.....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	16
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) []	18
3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025) [1]	20
3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)	23
3.4. Opis intervencie (B0001) [], [12]	24
3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [1].....	24
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020).....	24
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	25
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) []	25
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	26
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	27
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [12]	28
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	29
4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti	29
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	30
4.3. Výsledky účinnosti	36
4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti	44
4.5. Výsledky bezpečnosti	45
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	46
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	52
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti	52
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	53
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	74
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	76
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	78
6.1. Záver o dopade na rozpočet.....	78

6.2. Základný scenár predložený DR	78
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	81
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	87
7.1. Etická analýza	87
7.2. Organizačné aspekty	88
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	88
7.4. Právne aspekty.....	89
8. Zdroje	91
9. Apendix	95
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	95
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	95
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	97
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	97
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	98
9.6. Validita klinických štúdií.....	100

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Prognostické faktory podľa IMDC. 0 prítomných faktorov = dobrá prognostická skupina, 1-2 faktory = stredná prog. skupina, 3 a viac faktorov = zlá prog. skupina	19
Tabuľka 3: Hodnotenie stupňa diferenciacie RCC podľa WHO a ISUP	21
Tabuľka 4: Zastúpenie liečby pokročilého/metastatického RCC v 2. a 3. línii liečby podľa DR.....	27
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	31
Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA2	32
Tabuľka 7: Prehľad základných demografických a klinických charakteristík pacientov v štúdiu CheckMate 025	35
Tabuľka 8: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA2	35
Tabuľka 9: Časy dátových analýz	36
Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie CheckMate 025 v ukazovateli mortalita	37
Tabuľka 11: Výsledky NMA 2 - NIV v porovnaní so SOR v ukazovateli OS, model fixných efektov	37
Tabuľka 12: Porovnanie EVE vs. SOR pre ukazovateľ mortalita – jednotlivé druhy analýz v rámci NMA2.....	38
Tabuľka 13: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli mortalita	38
Tabuľka 14: Výsledky klinického skúšania CheckMate 025 v ukazovateľoch morbidita	39
Tabuľka 15: Výsledky NMA2 – porovnanie EVE vs. SOR pre ukazovateľ PFS.....	39
Tabuľka 16: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli morbidita	40
Tabuľka 17: Kvalita života v štúdiu CheckMate 025 podľa FKSI-DRS skórovacieho algoritmu	40
Tabuľka 18: Prehľad výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou hlásených u viac ako 10% pacientov v štúdiu CheckMate 025 (najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 pre jednotlivé liečivá sú vyznačené boldom)	45
Tabuľka 19: NMA 2 komparatívne výsledky bezpečnosti NIV vs SOR.....	46
Tabuľka 20: Prehľad AIC/BIC pre OS – funkcie pri závislom modelovaní.....	55
Tabuľka 21: Porovnanie 7-ročného OS v nastavení podľa DR (závislé modelovanie) a nezávislého modelovania voči výsledkom zo štúdie CheckMate 025 pri min. dĺžke sledovania 87,7 mesiacov	58
Tabuľka 22: Prehľad hodnôt AIC a BIC v ukazovateli PFS.....	58
Tabuľka 23: Zdravotný stav s príslušnou hodnotou utility pre NIV a ostatné komparátory	61
Tabuľka 24: Utility pre AE	61
Tabuľka 25: Hodnoty utilít akceptované agentúrami NICE a SMC.....	63
Tabuľka 26: Prehľad hodnôt AIC a BIC pre TTD	64

Tabuľka 27: Náklad na jednu dávku lieku Opdivo podľa DR (FEM)	67
Tabuľka 28: Náklady na lieky na jeden cyklus liečby podľa nastavenia DR	67
Tabuľka 29: Náklad na jednu dávku lieku Opdivo podľa NIHO a nastavenia v modeli BIA podľa DR	69
Tabuľka 30: Náklady na lieky na jeden cyklus liečby podľa nastavenia NIHO	69
Tabuľka 31: Liečba v 3. línii pre dg RCC uvádzaná DR na základe prieskumu	69
Tabuľka 32: Náklady na AE podľa DR pre rok 2023	70
Tabuľka 33: Náklady na AE podľa DR pre rok 2023 a NIHO pre rok 2024	71
Tabuľka 34: Náklady za zdravotné stavy.....	71
Tabuľka 35: Nacenenie zdravotnej starostlivosti pre PF stav	72
Tabuľka 36: Nacenenie zdravotnej starostlivosti pre PD stav	72
Tabuľka 37: Náklady za zdravotné stavy podľa DR pre rok 2023 a NIHO pre rok 2024	73
Tabuľka 38: Výsledky základného scenára predloženého DR	75
Tabuľka 39: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	76
Tabuľka 40: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	77
Tabuľka 41: Zastúpenie liečiv nahrádzanej liečby a náklady na 28-dňový cyklus v BIA.....	78
Tabuľka 42: Výpočet cieľovej populácie v roku 2022 podľa NIHO pre hodnotenie 12B (scenár 2) osvojený DR v aktuálnej žiadosti.....	80
Tabuľka 43: Predikcia počtu pacientov začínajúcich liečbu NIV podľa DR do r. 2029	80
Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	81
Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	81
Tabuľka 46: Výpočet vhodných pacientov z prevalentného ramena pre rok 2024 podľa NIHO	84
Tabuľka 47: Výpočet vhodných pacientov z incidentného ramena pre rok 2024 podľa NIHO.....	85
Tabuľka 48: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO (plávajúce roky)	85
Tabuľka 49: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	86
Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	86
Tabuľka 51: NMAs Checklist validity	100

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčania ESMO (2019) pre liečbu svetlobunkového RCC v 1., 2. a 3. línii liečby	22
Obrázok 2: Algoritmus liečby pokročilého RCC v 2. a 3. línii podľa ČOS uvedený v Modrej knihe 2023.....	23
Obrázok 3: Finálny sieťový diagram NMA2 (n=13 RCTs)	33
Obrázok 4: KM krivky celkového prežívania zo štúdie CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mes. .	37
Obrázok 5: KM krivky prežívania bez progresie zo štúdie CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mes.	39
Obrázok 6: Kvalita života v štúdii CheckMate 025 podľa FKSI-DRS.....	42
Obrázok 7: Kvalita života v štúdii CheckMate 025 pre EQ-5D.....	43
Obrázok 8: Kvalita života v štúdii CheckMate 025 podľa EQ-5D dotazníkov	44
Obrázok 9: Hodnotenie kvality klinických štúdií zahrnutých do NMA2 na základe NICE odporúčaní	47
Obrázok 10: Krivky OS pre NIV, EVE a SOR v základnom scenári DR (závislé modelovanie NIV a EVE), doplnené o krivku SK všeobecnej mortality	56
Obrázok 11: Funkcie OS a KM-dáta v ramene NIV (závislé modelovanie) v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC, doplnené o krivku SK všeobecnej mortality	56
Obrázok 12: Funkcie OS a KM-dáta v ramene EVE (závislé modelovanie) v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC.....	57
Obrázok 13: Funkcie PFS a KM-dáta v ramene NIV v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC	59
Obrázok 14: Funkcie PFS a KM-dáta v ramene EVE v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC	59
Obrázok 15: Modelovanie PFS v NIV a EVE ramene podľa nastavenia DR v porovnaní s príslušnými KM-dátami.....	60
Obrázok 16: Výskyt AE použitých vo FEM.....	62
Obrázok 17: Hodnoty utilít s ich vzájomným porovnaním medzi ramenami	62
Obrázok 18: Porovnanie podielu pacientov na liečbe s podielom pacientov v PFS stave (NIV a EVE)	65

Obrázok 19: Funkcie TTD a KM-dáta v ramene NIV v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC	65
Obrázok 20: Funkcie TTD a KM-dáta v ramene EVE v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC	66
Obrázok 21: Stratifikácia pacientov použitá pri odhade cieľovej populácie podľa DR v hodnotení 12B (prieskum DR)	80
Obrázok 22: Názvoslovie pre výpočet cieľovej populácie mRCC	82

Použité skratky

AE	Adverse event - Nežiaduca udalosť
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ASR-W	Age-Standardised Rate - world - incidencia vekovo štandardizovaná na svetovú populáciu
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
BMI	Body mass index - Index telesnej hmotnosti
BOR	Best overall response
BSC	Best supportive care - Najlepšia podporná liečba
KAB	Kabozantinib
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre liečivá a technológie v zdravotníctve
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma - Svetlobunkový karcinóm z renálnych buniek
CNS	Centrálny nervový systém
CR	Crude rate - Hrubá incidencia
CrI	Credible interval – interval dôveryhodnosti
CT	Počítačová tomografia
ČOS	Česká onkologická spoločnosť
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
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
EVE	Everolimus
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FKSI-DRS	Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotníckej technológie
HuMAb	Ľudská monoklonálna protilátka
HuMAb	Ľudská monoklonálna protilátka
i.v.	intravenózne
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IgG4	Imunoglobulín G4
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium - konzorcium medzinárodnej databázy metastázujúceho karcinómu z obličkových buniek
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ISUP	Medzinárodná spoločnosť urologickej patológie z angl. International Society of Urological Pathology
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
MCBS	Stupnica rozsahu klinického prínosu - Magnitude of Clinical Benefit Scale
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov

MEA	Managed entry agreement - Zmluva o podmienkach úhrady
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
mRCC	Metastatický karcinóm z renálnych buniek
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - Memorial Sloan-Kettering Cancer centrum
mTOR	Inhibitor cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu - Mammalian target of rapamycin
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
NIV	Nivolumab
NMA	Network meta-analysis - Sieťová meta-analýza
NOR	Národný onkologický register
ONK	Onkológ
OR	Odds ratio - Pomer pravdepodobností, šancí
ORR	Objective response rate - Miera objektívnej odpovede
OS	Overall survival - Celkové prežívanie
PAZ	Pazopanib
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review - Kanadská skupina pre hodnotenia onkologických liekov
PD	Stav progresie ochorenia z angl. progressed disease
PD-1	Programmed death-1 - Receptor programovanej smrti-1
PD-L1/PD-L2	Ligand receptora programovanej smrti 1/2
PFS	Progression-free survival - Prežívanie bez progresie
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
RDI	Relative dose intensity - Relatívna intenzita dávkovania
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
SUN	Sunitinib
TKI	Inhibitory tyrozínkinázy
TNM	Tumor, node, metastasis
TTD	Time to treatment discontinuation - Čas do ukončenia liečby
USG	Ultrasonografia
VEGFR	Receptory pre vaskulárny endotelový rastový faktor
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia z angl. World Health organization
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** v indikácii monoterapia dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek (RCC) po predchádzajúcej liečbe, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie 1x10 ml/100 mg a ■■■ € za balenie 1x4 ml/40 mg. Táto úhrada predstavuje zľavu ■■■ % za balenie 1x10 ml/100 mg a ■■■ % za balenie 1x4 ml/40 mg oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 1 174,54 € za balenie 1x10 ml/100 mg a 455,81 € za balenie 1x4 ml/40 mg. NIHO požadovaná úhrada predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej výške úhrady podľa DR za obe veľkosti balenia. 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 uvedenej úhrade spojený **so strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ % za balenie 1x10 ml/100 mg a ■■■ % za balenie 1x4 ml/40 mg), ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je svetlobunkový podtyp RCC a dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Pokročilý RCC je ťažko vyliečiteľné malígne ochorenie s negatívnym dopadom na fyzické aj psychické zdravie pacientov. RCC tvorí približne 80% – 85% prípadov karcinómu obličky. V pokročilom štádiu nádor prerastá mimo obličku tak, že nie je možná operácia alebo sa rozširuje do iných vzdialenejších častí tela. Pokročilá forma RCC je ťažko vyliečiteľná, vo väčšine prípadov je cieľom liečby spomalenie progresie ochorenia a predĺženie života v čo najlepšej kvalite. Prežívanie variuje od niekoľkých mesiacov až po viacero rokov. Ochorenie ovplyvňuje aj blízkych pacienta, keďže pacient môže vyžadovať zvýšenú starostlivosť a opateru. Aktuálne hradená liečba nezodpovedá odporúčaniam podľa medzinárodných postupov a štandardov. Odborník uviedol, že by okrem uvedenej indikácie preferoval zaradenie nivolumabu (NIV) najmä do prvej línie liečby. NIV je v súčasnosti hradený zdravotnými poisťovňami na výnimky, teda prístup k terapii je pre pacientov obmedzený.

- Hodnotený liečebný režim:

- **NIV = nivolumab**

- Komparátormi sú režimy:

- **EVE = everolimus**

- **PAZ = pazopanib**

- **SOR = sorafenib**

- **SUN = sunitinib**

- **Klinický dôkaz a jeho limitácie** ■■■ NIV preukázal v štúdiu CheckMate 025 klinický prínos voči EVE v ukazovateli celkové prežívanie (OS z angl. overall survival) a v ukazovateli prežívanie bez progresie (PFS z angl. progression free survival).

NIV ■■■ v OS v porovnaní so SOR na základe NMA2, rozdiely ■■■. Prínos v OS NIV voči SOR sme ■■■. NIV voči SOR ■■■ v NMA2 ■■■ ukazovateli PFS.

Pre absenciu relevantných údajov nebolo možné vykonať porovnanie účinnosti, kvality života a bezpečnosti NIV so SUN a PAZ. Po konzultácii s klinickým odborníkom sme akceptovali predpoklad rovnakej účinnosti týchto komparátorov ako EVE, aj keď je tento predpoklad spojený s **neistotou**.

- Najnovšie zverejnený medián OS v štúdiu CheckMate 025 pre NIV bol 25,8 mesiacov (95 % CI 22,2 – 29,8) a 19,6 mesiacov pre EVE (95 % CI 17,6 – 21,9). Prínos v OS bol pre NIV preukázaný, HR OS = 0,74 (95 % CI 0,63 – 0,86).

NIV voči SOR v NMA2 ■ OS, rozdiely ■. Prínos NIV voči SOR v OS ■

- o V štúdiu CheckMate 025 dosiahol NIV medián PFS 4,2 mesiaca (95 % CI 3,7 – 5,4) a EVE 4,5 mesiaca (95 % CI 3,7 – 5,5). K separácii KM kriviek pre PFS došlo oneskorene – po 6 mesiacoch. NIV preukázal štatisticky významný prínos v PFS oproti EVE, HR PFS = 0,84 (95 % CI 0,72 – 0,99). Miera 5-ročného PFS bola v ramene s NIV 5% a v ramene s EVE 1%.

NIV voči SOR ■

- o Z hľadiska bezpečnosti výsledky CheckMate025 poukazujú na lepšiu tolerovateľnosť liečby NIV oproti EVE. Celkový výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou bol porovnateľný v oboch skupinách (80,5% vs 88,9%). Výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou stupňa 3 a 4 bol nižší v ramene s NIV (21,4%) ako s EVE (36,8%). Nežiaduce udalosti, ktoré viedli k ukončeniu liečby boli pozorované u 9,6% pacientov na NIV a 13% pacientov liečených EVE.

Bezpečnostné výsledky vybraných nežiaducich udalostí pri porovnaní NIV voči SOR na základe NMA 2 sú ■

- o NIV preukázal klinické zlepšenie v kvalite života oproti EVE prostredníctvom FKSI-DRS dotazníka. V prípade EQ-5D dotazníka bol štatisticky významný rozdiel medzi ramenami zaznamenaný len prostredníctvom EQ-5D VAS. Pre EQ-5D skóre indexovej utility nebol medzi ramenami zaznamenaný štatisticky významný rozdiel.
Porovnanie kvality života NIV vs SOR nie je k dispozícii, NMA 2 ho nezahŕňa.
- Výsledky štúdie CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov považuje NIHO, na základe vysokého výskytu udalostí, za dostatočne zrelé. Vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie CheckMate 025 a umožnený cross-over je pri interpretácii sekundárnych ukazovateľov ako je PFS a kvalita života potrebná opatrnosť. Limitáciou je aj prenositeľnosť výsledkov štúdie CheckMate 025 na populáciu na Slovensku, ktorá môže byť ohrozená iným zložením následnej liečby.
- Limitáciou dôkazu v prípade NMA2 je, že DR v porovnaní NIV vs. SOR predkladá len výsledky získané modelom fixných efektov. Výsledky získané modelom náhodných efektov, ktoré by NIHO vzhľadom na heterogenosť zahrnutých štúdií preferovalo, neboli v porovnaní NIV vs. SOR reportované. Spôľahlivosť a robustnosť výsledkov NMA2 je limitovaná tým, že predpoklad proporcionality rizík nespĺňajú všetky štúdie zahrnuté do NMA2, čo znižuje spoľahlivosť a robustnosť výsledkov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- NIV pri **navrhovanej výške úhrady** ■ € pre balenie 1 x 40 mg / 4 ml a ■ € pre balenie 1 x 100 mg / 10 ml **nesplňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - o V pôvodnom nastavení modelu od **držiteľa registrácie dosiahol NIV ICUR:**
 - voči everolimu (EVE) vo výške ■ € / QALY,
 - voči pazopanibu (PAZ) vo výške ■ € / QALY,
 - voči sunitinibu (SUN) vo výške ■ € / QALY,
 - voči sorafenibu (SOR) vo výške ■ € / QALY,
- pričom prahová hodnota (aktualizovaná pre rok 2024) bola 59 928 € / QALY.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

o **Podľa NIHO nastavenia dosahuje NIV ICUR:**

- voči EVE vo výške 66 274 € / QALY,
- voči PAZ vo výške 60 988 € / QALY,
- voči SUN vo výške 63 957 € / QALY,
- voči SOR 67 418 € / QALY,

pričom prahová hodnota (aktualizovaná pre rok 2024) bola 59 928 € / QALY.

NIV dosahuje klinický prínos:

- voči EVE ■ QALY,
- voči PAZ ■ QALY,
- voči SUN ■ QALY,
- voči SOR ■ QALY.

Aby bol NIV nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť

maximálne vo výške ■ € za balenie 1x10 ml/100 mg a ■ € za balenie 1x4 ml/40 mg. Táto úhrada predstavuje **zľavu** ■ % za balenie 1x10 ml/100 mg a ■ % za balenie 1x4 ml/40 mg **oproti**

maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a ■■■ % zľavu oproti navrhovanej dôvernej úhrade za obe balenia. Potrebná zľava vychádza z porovnania voči SOR.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so **strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ % za balenie 1x10 ml/100 mg a ■■■ % za balenie 1x4 ml/40 mg), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z predpokladaného dlhotrvajúceho benefitu liečby NIV v kvalite života aj po ukončení liečby NIV a z nákladov na zdravotné stavy (náklady na stav po progresii sú nižšie ako náklady na stav pred progresiou ochorenia).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od zmeny IO vo výške ■■■ €**, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. **Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €**. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo spôsobu zohľadnenia pacientov užívajúcich v súčasnosti liek Opdivo vo výnimkovom režime, z nejasnej miery budúcej penetrácie a odhadu cieľovej populácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Prínos pre pacientov s iným ako svetlobunkovým typom RCC a pacientov s výkonnostným stavom <70% podľa Karnofského (=ECOG 0-1) nebol preukázaný, keďže títo pacienti boli zo štúdie CheckMate 025 vylúčení. DR podľa navrhovaného indikačného obmedzenia požaduje úhradu pre pacientov s RCC bez určenia histologického podtypu alebo výkonnostného skóre. Hradenie lieku pre širšiu populáciu pacientov je vzhľadom na chýbajúci dôkaz účinnosti neisté a tiež spojené s vyšším dopadom na rozpočet.

Prístup HTA agentúr je v zahraničí rozličný. Anglický NICE sa k tejto problematike nevyjadruje a odporučil NIV ako možnosť liečby pokročilého RCC, bez špecifikácie histologického podtypu a výkonnostného stavu. Český SÚKL stanovil podmienky úhrady, medzi ktoré patrí okrem iného aj obmedzenie na svetlobunkový RCC a výkonnostný stav podľa ECOG 0-1, v súlade s inklúznymi kritériami štúdie CheckMate 025. Kanadská skupina pre hodnotenia onkologických liekov (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) v hodnotení pre Kanadskú agentúru pre liečivá a technológie v zdravotníctve (Canada's Drug and Health technology Agency, CADTH) generalizovala výsledky CheckMate 025 na populáciu pacientov s nesvetlobunkovou histológiou a pacientov s horším výkonnostným stavom a odporučila liečbu NIV aj u tejto populácie. Svetlobunkový RCC predstavuje približne 75 % - 85% zo všetkých podtypov tohto karcinómu.

- V stanovisku odbornej pracovnej skupiny (OPS) k predchádzajúcej žiadosti DR OPS uviedla návrh znenia IO v súlade s návrhom DR, t.j. bez obmedzenia výkonnostného stavu a histologického podtypu RCC.

Poznámka

- Kritériá 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

Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	31.10.2023
Zverejnenie projektového protokolu	15.01.2024
Prerušenie konania č. 1 *	Konanie ID29936: 12.01.2024 – 26.01.2024 (11.01.2024 bola zverejnená výzva č. 1, 26.1.2024 DR odpovedal na výzvu) Konanie ID 29937 18.01.2024 – 26.01.2024 (17.01.2024 bola zverejnená výzva č. 1, 26.01.2024 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	18.03.2024
Celkové trvanie hodnotenia * (zohľadňuje prerušenia)	Konanie ID29936: 124 dní Konanie ID 29937 130 dní

*diskrepancia v dôsledku rôzneho zverejnia výzvy č. 1 a následného prerušenia konania zo strany MZ

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť nivolumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s MM v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splníva 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 kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor obličky okrem obličkovej panvičky • MKCH-10¹: C64. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s pokročilým karcinómom z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH²: Carcinoma, Renal Cell</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Nivolumab (NIV)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV 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 má zosilňovať odpovede T-lymfocytov vrátane protinádorových odpovedí. • NIV 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 po predchádzajúcej liečbe. <p>MeSH: Nivolumab</p>

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.

Komparátor (z angl. Control)	<p>Everolimus (EVE)</p> <ul style="list-style-type: none"> EVE je selektívny inhibítor kľúčovej seríntreonínkinázy – mTOR a znižuje hladiny rastového faktora cievneho endotelu (VEGF). O mTOR je známe, že jej aktivita je zvýšená pri niekoľkých druhoch rakoviny. VEGF podporuje tvorbu nových ciev v nádore. Odporúčaná perorálna denná dávka everolimu je 10 mg raz denne. <p>Pazopanib (PAZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> PAZ inhibuje niekoľko receptorov pre VEGF, receptory trombocytového rastového faktora a receptor faktora kmeňových buniek. Ide o mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor. Odporúčaná dávka PAZ na liečbu RCC je 800 mg jedenkrát denne perorálne. <p>Sorafenib (SOR)</p> <ul style="list-style-type: none"> SOR je multikinázový inhibítor, u ktorého sú preukázané antiproliferatívne a antiangiogénne vlastnosti. SOR sa podáva perorálne v celkovej dennej dávke 800 mg (400 mg 2x denne). <p>Sunitinib (SUN)</p> <ul style="list-style-type: none"> SUN je tiež mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor. Jeho miestom pôsobenia je, okrem iných, niekoľko druhov VEGF receptorov. Odporúčaná dávka SUN je 50 mg užívaná perorálne raz denne počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtyždňová prestávka v liečbe, liečba tak pozostáva zo šesťtyždňového cyklu. <p>Všetky zmienené komparátory sú podávané perorálne vo forme tabliet alebo kapsúl a ich mechanizmus účinku má spočívať v zabraňovaní rastu a šírenia rakovinových buniek.</p> <p>MeSH: Everolimus, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib</p>
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</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 (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a FKSI-DRS⁴
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie

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

⁴ FKSI-DRS dotazník na zhodnotenie kvality života a symptómov pacientov s karcinómom obličiek (z angl. Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms).

	Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁵

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

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, Českou onkologickou spoločnosťou (ČOS) 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 patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, IQWiG⁷, CADTH⁸), hodnotenie EMA⁹.
- 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).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁹ European Medicines Agency

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 27.11.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 19.12.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité hodnotenie NIHO č. 12B/2022 a štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (KG) a kontrolované druhým (MJ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia EMA, NICE a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 15.1.2024.

V rámci zapojenia odborníkov NIHO 16.1.2024 oslovilo zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Do hodnotenia sa zapojil rovnaký odborník ako do hodnotenia lieku Opdivo v diagnóze mRCC 12B. Odborník potvrdil aktuálnosť údajov v dotazníku, ktorý vyplnil v rámci hodnotenia 12B.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 29.11.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili prvotne 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta - AOPP, Liga proti rakovine, Onkopacient.sk). Dodatočne bolo, na odporúčanie AOPP, 30.11.2023 kontaktované združenie Nie rakovine. Samotná AOPP preposlala dotazník patientskej organizácii Zväz dialyzovaných a transplantovaných. NIHO neobdržal žiaden vstup od oslovených patientskych organizácií. V hodnotení sú preto použité stanoviská

anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network a patientske vstupy, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia NICE pre nivolumab [9].

Vysvetlenie k používaniu začíernenia 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. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť 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 hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- 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.

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 vyčieraním 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. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie 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?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) [1]

Ochorenie

Karcinóm obličiek predstavuje celosvetovo z hľadiska incidencie (podľa najnovších dostupných údajov z roku 2020) 2,7 % zo všetkých nádorov u mužov a 1,7 % u žien, pričom ide o 14. najčastejšie zhubné nádorové ochorenie.

Karcinóm z renálnych buniek (RCC z angl. renal cell carcinoma) tvorí približne 80% – 85% prípadov karcinómu obličky. RCC postihuje približne dvakrát častejšie mužov ako ženy a vyskytuje sa prevažne medzi 60-80. rokom života. RCC sa ďalej rozdeľuje z histologického hľadiska na viacero podskupín, ktoré sa líšia ich pôvodom a biologickým správaním. Najčastejšie (75 – 85% z RCC) sa vyskytuje svetlobunkový RCC (ccRCC z angl. clear cell renal cell carcinoma), zvyšné typy sú súhrnne označované ako nesvetlobunkové (non-ccRCC z angl. non-clear cell renal cell carcinoma), ide hlavne o papilárny a chromofóbný RCC.

V pokročilom štádiu nádor prerastá mimo obličku tak, že nie je možná operácia alebo sa rozširuje do iných vzdialenejších častí tela (metastázuje) [2]. Štádium ochorenia sa klasifikuje stupňami I – IV (viď TNM klasifikácia v časti 3.2.1). Väčšina pacientov (približne 68%) je diagnostikovaných v štádiu I a II (ochorenie lokalizované na obličku), približne u 14% pacientov je v čase diagnózy ochorenie regionálne (t.j. zasahuje do okolitých lymfatických uzlín) a u približne 13% pacientov sú v čase diagnózy prítomné metastázy.

Pokročilý RCC je ťažko vyliečiteľné ochorenie, vo väčšine prípadov je cieľom liečby spomalenie progresie ochorenia a predĺženie života v čo najlepšej kvalite. Prírodný priebeh ochorenia pacientov s pokročilým alebo metastatickým RCC sa môže značne líšiť. Prežívanie variuje od niekoľkých mesiacov až po viacero rokov v závislosti od klinických, histopatologických, laboratórnych a rádiografických vlastností ochorenia.

Rizikové faktory ochorenia [1]

Etiológia RCC nie je zatiaľ presne známa, predpokladá sa príspevok viacerých faktorov. Rizikové faktory môžu byť endogénne, exogénne alebo familiárne.

Najvýznamnejšími rizikovými faktormi RCC sú fajčenie, obezita a hypertenzia. Fajčenie je asociované s pokročilejším štádiom ochorenia v čase diagnózy. Kvantitatívne zvýšenie rizika RCC bolo zaznamenané pri vzostupe indexu telesnej hmotnosti (BMI z angl. body mass index) o viac ako 5 kg/m². Kontrola hypertenzie, eliminácia fajčenia a redukcia BMI patria teda medzi najdôležitejšie faktory primárnej prevencie RCC.

Rizikovou skupinou sú tiež pacienti s renálnou insuficienciou (hlavne v terminálnom štádiu), u dialyzovaných pacientov so získaným polycystickým ochorením obličiek sa odhaduje tridsaťkrát vyššie riziko ako vo všeobecnej populácii. Aj u pacientov s chronickým ochorením obličiek, ktorí nie sú závislí na dialýze, je znížená glomerulárna filtrácia asociovaná s vyšším rizikom karcinómu obličiek.

Medzi pracovné alebo environmentálne riziká sa radí expozícia toxickým zlúčeninám, ako sú napr. kadmium a azbest.

Približne 2-3 % všetkých RCC sú dedičné, popísané sú viaceré syndrómy s rôznym genetickým základom, pričom najčastejším je Hippel-Lindauova choroba.

RCC sa prevažne vyskytuje v staršej populácii s mediánom veku pri diagnóze 64 rokov, sporadicky sa vyskytuje u mladších pacientov (20-40 rokov) a zriedkavo u detí. Z hľadiska pohlavia sa RCC vyskytuje približne dvakrát častejšie u mužov v porovnaní so ženami.

Prirodzený priebeh ochorenia môže byť rozličný, boli preto vytvorené rôzne multifaktoriálne prognostické modely na zhodnotenie individuálneho rizika pacienta a presnejšie predpovedanie liečebných výsledkov/optimálnu selekciu liečby. U pacientov s metastatickým ochorením boli identifikované viaceré klinické parametre, ktoré sú asociované s prognózou a ktoré boli integrované do týchto systémov. Medzi najčastejšie používané prognostické systémy patrí model Memorial Sloan-Kettering Cancer centra (MSKCC), vytvorený počas éry liečby cytokínmi a kritériá podľa konzorcia medzinárodnej databázy metastázujúceho karcinómu z obličkových buniek (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC). Výstupom je rozdelenie pacientov do troch prognostických skupín (dobrej, strednej a zlej) podľa ich východiskových charakteristík (parametrov).

Tabuľka 2 uvádza prognostické faktory podľa IMDC. Molekulárne markery nie sú momentálne rutinne využívané v klinickej praxi na prognózovanie RCC.

Tabuľka 2: Prognostické faktory podľa IMDC. 0 prítomných faktorov = dobrá prognostická skupina, 1-2 faktory = stredná prog. skupina, 3 a viac faktorov = zlá prog. skupina.

Parameter	Hodnota
Výkonnosť stav (Karnofsky)	< 80 %
Čas od stanovenia diagnózy do liečby	< 1 rok
Hemoglobín	< spodná hranica normálu
Počet neutrofilov	> horná hranica normálu
Počet trombocytov	> horná hranica normálu
Korigované kalcium	> horná hranica normálu

Zdroj: [1]

Závažnosť a symptómy [1]

RCC sa môže prejavovať lokálnymi príznakmi, paraneoplastickými príznakmi a príznakmi z metastáz. Mnoho pacientov ostáva asymptomatických až do vývoja pokročilejšieho štádia ochorenia. Prvé príznaky sú často rozličné, nešpecifické a intermitentné.

Lokálne príznaky sa väčšinou vyvinú až pri väčšom nádore, ktorý začne prerastať do okolitých štruktúr. Klasická triáda klinických príznakov (bolesť v boku, makroskopická hematuria a hmatateľný nádor) v súčasnosti nie je častý nález (6 – 10 % pacientov), ktorý je väčšinou už prejavom pokročilého ochorenia s agresívnou histológiou. Makroskopická hematuria je častým príznakom, ktorý nemusí byť sprevádzaný bolesťou, kolikové bolesti môžu byť prítomné pri vzniku zrazeniny. Medzi ďalšie symptómy môžu patriť bolesť, alebo pocit tlaku v boku/na chrbte (nefralgia) a hmatateľná nádorová masa (zdureníe) na boku alebo na chrbte. Môžu sa vyskytnúť aj celkové príznaky ako sú únava, slabosť, nechutenstvo a strata hmotnosti. Pri pokročilom ochorení sa vyskytuje aj anémia, ktorá je však vo väčšine prípadov dôsledkom generalizácie onkologického ochorenia.

U pacientov s RCC sa môžu vyskytnúť tiež príznaky v dôsledku paraneoplastického syndrómu (vyvolané patologickou produkciou hormónov alebo látok im podobných¹⁰). Patrí sem napríklad hypertenzia, horúčka alebo hyperkalcémia. Paraneoplastický syndróm je prítomný v čase diagnostiky asi u tretiny pacientov.

Symptómy spôsobené metastázami, ako je napríklad bolesť kostí, epileptické záchvaty alebo pretrvávajúci kašeľ závisia od miesta metastatického ochorenia. Najčastejšie bývajú postihnuté pľúca, mäkké tkanivá, pečeň, kosti, a mozog.

Prognóza RCC závisí hlavne od jeho štádia v čase stanovenia diagnózy a celkového stavu pacienta. V skorom štádiu I/II (lokalizované ochorenie) je prognóza najlepšia, pacienti pri lokalizovanom ochorení majú 5-ročnú relatívnu mieru prežívania okolo 90 %, v štádiu II sa pohybuje medzi 75-95 %. V tomto štádiu RCC môže byť potenciónálne vyliečený chirurgickou resekcíou (parciálna alebo radikálna nefrektómia), avšak až u jednej tretiny pacientov dochádza k recidíve. Pacienti diagnostikovaní s lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením majú horšiu prognózu, kde u pacientov v štádiu III dosahuje 5-ročná relatívna miera prežívania okolo 70% (59-70%). Pacienti s RCC v IV. štádiu dosahovali v období, kedy bola štandardom liečba cytokínmi medián celkového prežívania (OS) približne 1 rok, v ostatných rokoch vďaka využitiu imunoterapie a cieľenej terapie sa OS u týchto pacientov výrazne zlepšilo. V ére používania cieľenej terapie dosahoval medián prežívania týchto pacientov okolo 28 mesiacov.

3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025) [1]

3.2.1. Diagnostika ochorenia

Diagnostika RCC v sebe zahŕňa hlavne zobrazovacie a laboratórne metódy, prípadne biopsiu. Pacienti so znakmi alebo príznakmi, prípadne inými zisteniami naznačujúcimi možnú diagnózu RCC majú podstúpiť zobrazovacie vyšetrenie. Ako bolo spomínané vyššie, mnohokrát ochorenie zostáva bez príznakov až do neskorého štádia. Náhodné zistenie asymptomatického RCC (incidentálna diagnóza) je čoraz častejšie v dôsledku rozšíreného použitia a všeobecnej dostupnosti ultrasonografie (USG) a počítačovej tomografie (CT). Viac ako 50 % RCC je v súčasnosti zistených náhodne pomocou neinvazívnych zobrazovacích metód, pri objasňovaní rôznych nešpecifických príznakov alebo nesúvisiacich problémov.

Zobrazovacie metódy a klasifikácia RCC

Pre diagnostiku RCC sa používa zo zobrazovacích metód hlavne USG a CT, v špecifických prípadoch magnetická rezonancia (MRI). USG sa zvyčajne používa na naznačenie diagnózy (zistenie prítomnosti nádoru, odlíšenie od cysty), pričom kontrastná CT sa používa ako rozhodujúca zobrazovacia metóda na posúdenie rozsahu a charakteru nádoru. MRI je indikované napr. pri nejasnej diagnóze po USG/CT, pri alergií na CT kontrastnú látku alebo renálnej insuficincii. Môže tiež poskytnúť dodatočné informácie pri určovaní rozsahu nádorového trombu.

RCC sa delí podľa veľkosti nádoru a jeho rozšírenia (systém klasifikácie TNM¹¹ z angl. tumour, node, metastasis) na 4 štádiá ochorenia:

V štádiách I a II je karcinóm lokálny, limitovaný na obličku. V štádiu III sa karcinóm šíri mimo obličky (do vén alebo perinefrotického tkaniva), môže zasahovať okolité lymfatické uzliny, ale nezasahuje za Gerotovu fasciu (tenká väzivová blana obalujúca obličku) ani nevytvára vzdialené metastázy. V štádiu IV karcinóm vytvára vzdialené metastázy alebo sa šíri za Gerotovu fasciu.

Biopsia a histologické vyšetrenia

Biopsia obličky môže byť indikovaná hlavne pri nejasnej diagnóze, kde môže ovplyvniť výber a spôsob terapie, pred ablačnou terapiou (napr. kryoablácia), u aktívne sledovaných pacientov pre RCC, alebo u pacientov s metastatickým RCC pred začiatkom systémovej terapie u ktorých nie je histologicky potvrdená diagnóza.

Vzorka tkaniva poskytuje okrem potvrdenia malignity aj informácie o histopatologickom type RCC, čo môže mať zásadný vplyv na prognózu a liečbu ochorenia. Histopatologická diagnóza je založená na vzorke tkaniva z nefrektómie, ak je dostupná.

Určenie abnormálnosti nádorových buniek pod mikroskopom a agresívnosti nádorového ochorenia (tzv. grading)

¹⁰ Z angl. hormone like substances

¹¹ tumour, node and metastasis (TNM) staging system – systém na určenie štádia nádorového ochorenia na základe veľkosti nádoru (T), rozšírenia do okolitých lymfatických uzlín (N) a rozšírenia do vzdialených častí tela – metastáz (M)

je dôležitým prognostickým faktorom (indikátorom prežívania). Na hodnotenie stupňa diferenciácie RCC sa používal hlavne systém histologickej klasifikácie podľa Fuhrmanovej, založený na veľkosti, tvare a obsahu bunkového jadra. V súčasnosti sa odporúča štvorstupňový gradingový systém podľa WHO (Svetová zdravotnícka organizácia z angl. World Health organization)/ISUP (Medzinárodná spoločnosť urologickej patológie z angl. International Society of Urological Pathology) so zjednodušeným triedením, ktorý je aplikovateľný na svetlobunkové a papilárne RCC (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Hodnotenie stupňa diferenciácie RCC podľa WHO a ISUP

Grade	Definícia/kritériá
1	Jadierka chýbajú alebo sú nenápadné a bazofilné pri zväčšení 400x
2	Jadierka sú nápadné a eozinofilné pri zväčšení 400x a viditeľné, ale nie výrazné pri zväčšení 100x
3	Jadierka sú nápadné a eozinofilné pri zväčšení 100x
4	Výrazný jadrový pleomorfizmus, viacjadrové nádorové bunky a/alebo rabdoidná a/alebo sarkomatoidná diferenciácia

Zdroj: [1]

Laboratórne vyšetrenia

Základné laboratórne vyšetrenia zahŕňajú stanovenie sérového kreatinínu, glomerulárnej filtrácie, vyšetrenie kompletného krvného obrazu, sedimentácie erytrocytov, stanovenie hodnôt alkalickéj fosfatázy, laktátdehydrogenázy, sérového kalcia a vyšetrenie moču. Niektoré z laboratórných parametrov (napr. hemoglobín) sa potom používajú v prognostických systémoch.

3.2.2. Liečba pacienta

V štádiách I-III pri lokálnom náleze je štandardom chirurgické odstránenie, najčastejšie parciálna alebo radikálna nefrektómia, prípadne ablačná terapia pri malých nádoroch (napr. kryoablácia, rádiovlnová ablácia). Ak je karcinóm pokročilý a prerastá do okolitých alebo vzdialených orgánov/uzlín, v závislosti od závažnosti sa odporúča chirurgické odstránenie a/alebo systémová liečba, a to imunoterapia samostatne alebo v kombinácii s cieľovou liečbou. Rádioterapia sa používa veľmi zriedkavo, keďže karcinómy obličiek sa považujú za rádiorezistentné a rádioterapia poškodzuje aj okolité zdravé tkanivo. Určité využitie má v paliatívnej liečbe pri rozšírení ochorenia vo forme metastáz. Konvenčná chemoterapia je prakticky neúčinná. Účinnosť hormonálnej liečby sa taktiež nepotvrdila. V súčasnosti dominantné postavenie majú inhibítory vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF z angl. vascular endothelial growth factor) a PD-1 blokátory nazývajúce sa aj checkpoint inhibítory. Do skupiny inhibítorov VEGF zaraďujeme inhibítory tyrozínkinázy (TKI) a inhibítory cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (mTOR z angl. mammalian target of rapamycin inhibitor), skrátene mTOR inhibítory.

Medzinárodné odporúčania

Podľa najnovších odporúčaní ESMO (Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu z angl. European Society for Medical Oncology) z roku 2021 sa na systémovú liečbu pokročilého alebo metastatického svetlobunkového RCC odporúčajú v **1. línii** v závislosti na určení prognózy podľa IMDC:

- Pacienti s dobrou prognózou: lenvatinib-pembrolizumab, axitinib-pembrolizumab, kabozantinib-nivolumab (kombinácia cieľovej liečby VEGFR-TKI inhibítormi a inhibítormi imunitných checkpointov).
- Pacienti so strednou/zlou prognózou: Ipilimumab-nivolumab (NIV-IPI), lenvatinib-pembrolizumab, axitinib-pembrolizumab, kabozantinib-nivolumab.

V **2. línii** sa pre svetlobunkový RCC odporúča systémová terapia inhibítormi VEGFR, ktoré neboli podávané v 1.línii a to: axitinib, kabozantinib, lenvatinib - everolimus, pazopanib, sunitinib, tivozanib.

V **3. línii** chýbajú prospektívne dáta na vyhodnotenie po 1-línii PD-1 kombinačnej terapie a 2. línii terapie VEGFR. Pravdepodobne je prínosné použitie iných cieľových terapií.

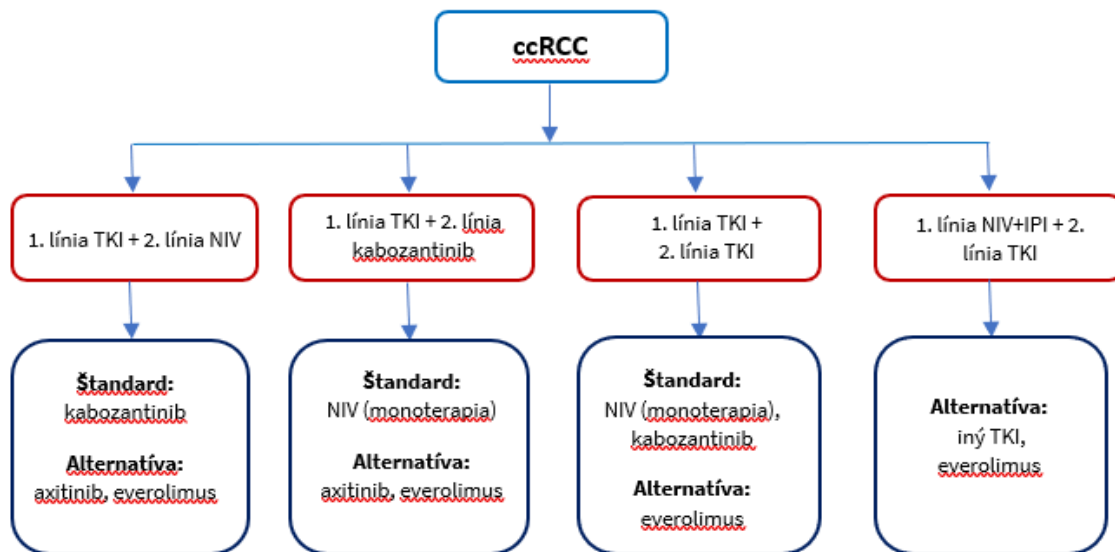
Pre pokročilý papilárny RCC ESMO odporúča v 1. línii ako preferovanú liečbu kabozantinib, ako alternatíva sa uvádza sunitinib, pembrolizumab, prípadne savolitinib. Druhá línia liečby sa má sústrediť na liečivá, ktoré neboli použité v predchádzajúcej línii liečby (kabozantinib, sunitinib, everolimus, pembrolizumab, savolitinib).

Staršie odporúčania ESMO z roku 2019 uvádzajú v liečbe svetlobunkového RCC rôzne liečivá v závislosti od predchádzajúcej liečby, okrem liečby TKI a inhibítormi imunitných checkpointov sa spomína aj monoterapia everolimom (EVE).

V prvej línii liečby ccRCC sú podľa ESMO (2019) odporúčané VEGF targetujúce molekuly a TKI na liečbu pacientov s dobrou a strednou prognózou, pre pacientov so strednou a zlou prognózou je odporúčaná kombinácia NIV-IPI.

V druhej línii je po terapii TKI (v prvej línii) odporúčaný NIV v monoterapii alebo kabozantinib. Ako možnosť v prípade nedostupnosti týchto liečiv sa uvádza axitinib, EVE alebo lenvatinib + EVE. V prípade prvólíniovej liečby NIV-IPI sa ako druhá línia liečby uvádza liečba TKI alebo lenvatinib + EVE. Tretia línia liečby závisí od použitej predchádzajúcej liečby. Prvá, druhá aj tretia línia liečby podľa odporúčaní ESMO (2019) je znázornená v schéme na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Odporúčania ESMO (2019) pre liečbu svetlobunkového RCC v 1., 2. a 3. línii liečby

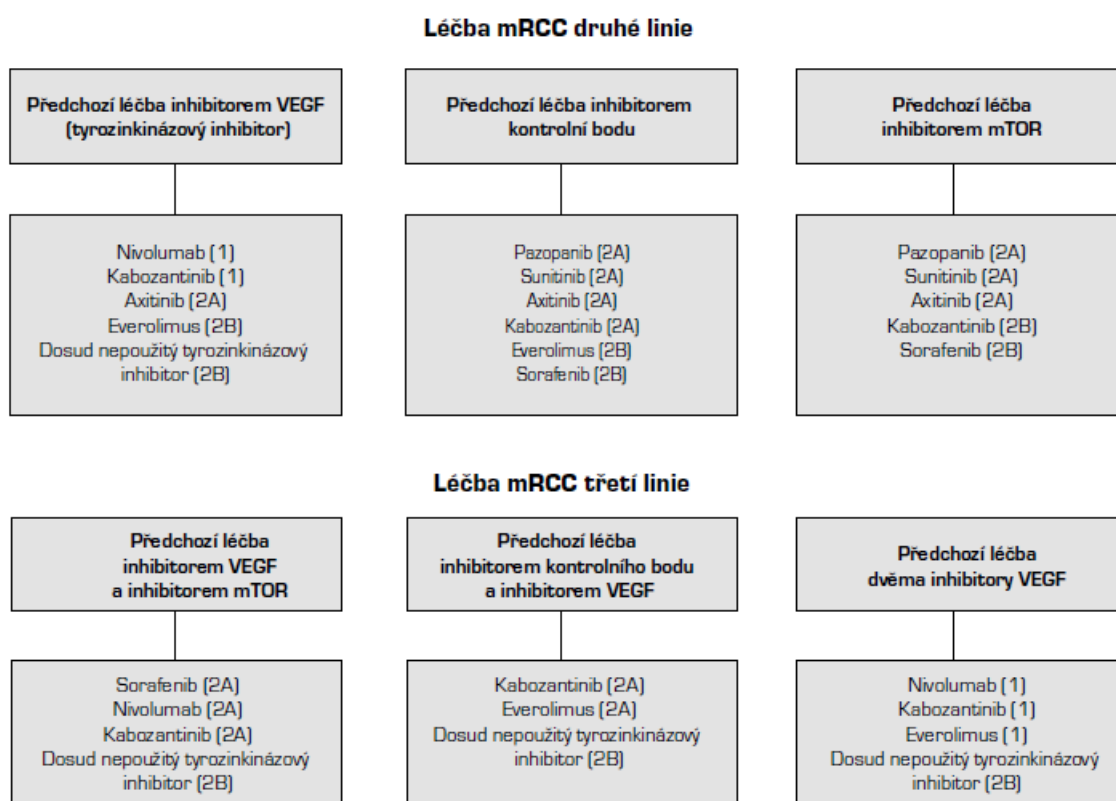


Zdroj: [1]

NIV pri komparátore EVE dosiahol v ESMO MCBS (stupnica rozsahu klinického prínosu, Magnitude of Clinical Benefit Scale) najvyššie skóre 5 bodov pre terapiu s nekuratívnym zámerom.

Odporúčania v liečbe RCC sumarizuje aj Česká onkologická spoločnosť (ČOS) v publikácii Modrá kniha 2023 [20]. Algoritmus liečby pokročilého RCC v 2. a 3. línii sumarizuje Obrázok 2. Preferovanou možnosťou liečby by malo byť liečivo s vyššou úrovňou dôkazu, pričom stupeň 1 prislúcha liečbe s najvyšším odporúčaním.

Obrázok 2: Algoritmus liečby pokročilého RCC v 2. a 3. línii podľa ČOS uvedený v Modrej knihe 2023



Zdroj: [20]

3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

NIHO pre účely hodnotenia č. 57 opäť kontaktovalo odborníkov s cieľom overiť aktuálnosť informácií z klinickej praxe zistených pre hodnotenie 12B. Odborník A oslovený pre hodnotenie č. 57 potvrdil aktuálnosť uvedených skutočností.

3.3.1. Diagnostika ochorenia

Klinický odborník A sa pre hodnotenie 12B vyjadril, že ochorenie je v klinickej praxi diagnostikované štandardne histologizáciou.

Klinický odborník A v rámci hodnotenia 12B potvrdil neexistenciu národných Štandardných diagnostických postupov. Predpokladáme, že diagnostika RCC u pacientov na Slovensku je v súlade s medzinárodnými postupmi a odporúčaniami [1].

3.3.2. Liečba pacienta

DR v minulosti vykonal prieskum medzi odborníkmi s cieľom identifikovať percentuálny podiel pacientov liečených jednotlivými liečivami v 2. a 3. línii liečby pokročilého/metastatického RCC. Výsledky tohto prieskumu boli predložené pre NIHO hodnotenie 12B [1], kde NIHO zloženie liečby pokročilého/metastatického RCC akceptovalo. DR v aktuálnom hodnotení uviedol v 2. a 3. línii liečby rovnaké liečivá ako v hodnotení 12B, a to konkrétne EVE, pazopanib (PAZ), sunitinib (SUN) a sorafenib (SOR).

Klinický odborník A sa v rámci hodnotenia 12B/ 2022 vyjadril, že NIV je v súčasnosti k dispozícii iba na výnimku poisťovne. Ako zaužívanú následnú liečbu uviedol everolimus, sorafenib a pazopanib. Pomenovaná bola potreba štandardnej dostupnosti NIV v 2. a 3. línii, pričom klinický odborník zdôraznil potrebu dostupnosti NIV v 1. línii liečby

v kombinácii s TKI a ipilimumabom. Odborník A pre hodnotenie 12B zároveň uviedol, že Štandardné terapeutické postupy pre SR v uvedenej diagnóze nie sú k dispozícii.

3.4. Opis intervencie (B0001) [3], [12]

NIV

Nivolumab 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 ligandami 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. NIV má zosilňovať odpovede T-buniek vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády PD-1 väzby ligandov PD-L1 a PD-L2. PD-1 blokátory zaraďujeme do skupiny checkpoint inhibítorov.

Na Slovensku DR požaduje rozšírenie kategorizácie lieku Opdivo o indikáciu RCC v dvoch silách:

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

V indikácii RCC je odporúčané dávkovanie v monoterapii NIV 240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút vo forme i.v. infúzie. V liečbe NIV sa má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom (a až do maximálnej dĺžky liečby, ak je pre indikáciu špecifikovaná).

3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [1]

Európska komisia (EK) schválila použitie lieku Opdivo v krajinách Európskej únie dňa 19.06.2015 [4]. V apríli 2016 EK schválila rozšírenie indikácie lieku Opdivo o monoterapeutickú liečbu pacientov s pokročilým RCC po predchádzajúcej terapii [5]. Liečivo NIV nemá orphan dezignáciu v predmetnej indikácii RCC. Schválené sú pre Opdivo nasledovné indikácie (uvedený je iba všeobecný zoznam indikácii, podrobnejší popis jednotlivých indikácii je možné nájsť v SPC lieku OPDIVO):

1. Melanóm
2. Adjuvantná liečba melanómu
3. Nematobunkový karcinóm pľúc
4. Malígny mezotelióm pleury
5. Karcinóm z renálnych buniek
6. Klasický Hodgkinov lymfóm
7. Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
8. Uroteliálny karcinóm
9. Adjuvantná liečba uroteliálneho karcinómu
10. Kolorektálny karcinóm s deficitom opravy chybne spárovaných báz alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou
11. Karcinóm ezofageálnych skvamóznych buniek
12. Adjuvantná liečba karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia
13. Adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka

Indikácie v SPC pre RCC platné v EÚ:

- ako monoterapia je NIV indikovaný dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe.
- NIV v kombinácii s ipilimumabom je indikovaný dospelým pacientom so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby
- NIV v kombinácii s kabozantinibom je indikovaný dospelým pacientom s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v prvej línii liečby.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Opdivo je momentálne kategorizovaný v indikácii monoterapia pokročilého (neresektovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých, pričom hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej

poistovne. NIHO v tejto indikácii hodnotilo liek Opdivo v hodnotení číslo 12A/2022, pričom hodnotenie bolo vydané 5.1. 2023 [6]. Rozhodnutia MZ SR o zaradení lieku Opdivo v oboch veľkostiach balenia do ZKL v indikácii melanóm boli vydané 15.6.2023 [7, 8]. Konečná cena lieku Opdivo con inf 1x10 ml/100 mg (5330B) v ZKL pre 01/2024 je 1 174,94 €. Konečná cena lieku Opdivo con inf 1x4 ml/40 mg (5329B) v ZKL pre 01/2024 je 455,81 €. Liek je plne hrazený zdravotnou poisťovňou. MZ SR vyzvalo DR na uzavretie MEA zmluvy (z angl. Managed entry agreement) v indikácii melanómu, pričom táto zmluva bola uzavretá 04/2023. Zmluvné strany sa v predmetnej zmluve dohodli na limite úhrady/prepočítanom limite úhrady kumulatívne za oba lieky spolu. Limit úhrady sa určuje pre 3 rozhodné obdobia po 12 mesiacov. Prvé rozhodné obdobie začína plynúť od kategorizačného rozhodnutia. [REDACTED]

NIHO v minulosti už hodnotilo liek Opdivo v indikácii liečba RCC, pričom požadovaným IO bola monoterapia v druhej alebo tretej línii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek (hodnotenie 12B/2022 publikované 5.1 2023). NIHO v závere odborného hodnotenia 12B odporučilo:

- nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Opdivo v indikácii RCC, pokiaľ DR neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [REDACTED] € za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg a [REDACTED] € za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg, čo zodpovedá zľave [REDACTED] % a [REDACTED] % oproti navrhovaným maximálnym úhradám vo verejnej lekárnii.
- požadovať z dôvodu veľkej neistoty pri odhadovaní výšky dlhodobého prínosu a ďalších neistôt od DR ďalšiu zľavu aspoň vo výške [REDACTED], čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie 40 mg na úrovni [REDACTED] € a za balenie 100 mg [REDACTED] €.
- zvážiť úpravu indikačného obmedzenia, nakoľko nie je klinickým skúšaním preukázaný prínos pre celú skupinu pacientov s RCC, ale jeho podskupinu - svetlobunkový karcinóm u pacientov s výkonnostným stavom 0-1 (podľa ECOG)[1].

V zmienenej indikácii RCC MZSR rozhodlo nezaraďiť liek Opdivo do ZKL 15.6 2023 [7,8].

Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI) v dátach účet poistenca eviduje spotrebu lieku Opdivo v diagnóze C64. Predpokladáme, že použitie v klinickej praxi v diagnóze C64 je na základe výnimočných úhrad zdravotných poisťovní. Vzhľadom na skutočnosť, že SPC lieku Opdivo umožňuje podávanie v 3 rôznych indikáciách RCC (konkrétne v časti 3.5), nemožno odhadnúť, aký podiel pacientov je liečený v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia.

Predmetom tohto hodnotenia je opätovná žiadosť DR o kategorizáciu v indikácii monoterapia dospelých pacientov s pokročilým RCC po predchádzajúcej liečbe.

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE odporučil v 11/2016 NIV ako možnosť liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe, bez špecifikácie histologického podtypu, výkonnostného stavu a pod. NIV je hrazený v Anglicku so zľavou, ktorá nie je verejná [9].
- V Českej republike je liek Opdivo v predmetnej indikácii hrazený z VZP s indikačným obmedzením úhrady na svetlobunkový renálny karcinóm po vyčerpaní jednej až dvoch línii terapie TKI. Pacient nemohol byť v minulosti liečený mTOR inhibítorom a musí mať výkonnostný stav 0 - 1 podľa ECOG. Rozhodnutie o úhrade v predmetnej indikácii SUKL vydal 09/2017 [10, 11].

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [12]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre predmetnú indikáciu za balenie infúzneho koncentrátu 1x4 ml/40 mg [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu vo výške [REDACTED] %, z maximálnej úhrady vo verejnej lekárnii 455,81 €/balenie (ZKL 01/2024). V prípade balenia infúzneho koncentrátu 1x10 ml/100 mg DR navrhuje úhradu [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu vo výške [REDACTED] %, z maximálnej úhrady vo verejnej lekárnii 1 174,94 €/balenie (ZKL 01/2024). Predmetom žiadosti je rozšírenie platného indikačného obmedzenia o indikáciu:

„OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe.“ Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).

Žiadaná indikácia DR je v súlade s registráciou EMA, pričom jej znenie je v súlade s indikáciou pre monoterapiu RCC.

V hodnotení 12B DR navrhoval indikáciu v znení [1]:

„Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov v monoterapii v druhej alebo tretej línii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek.“

Aktuálna formulácia navrhovanej indikácie by potenciálne umožnila podávanie lieku Opdivo aj v 4. resp. nasledujúcich líniiach, čím sa odlišuje od navrhovanej indikácie v hodnotení 12B.

Okrem DR požadovanej indikácie SPC umožňuje podávanie NIV aj v 1. línii v kombinácii s ipilimumabom alebo kabozantinibom. RCC indikácie podľa schváleného SPC sú v plnom znení uvedené v časti 3.5. Klinický odborník A sa v rámci hodnotenie 12B vyjadril, že NIV by mal patriť do 1. línii liečby v kombinácii s TKI alebo ipilimumabom, kde by bol prínos NIV jednoznačnejší. Použitie NIV v kombinácii v 1. línii liečby je v súlade s najnovšími odporúčaniami ESMO.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO za komparátory považuje liečivá používané v bežnej klinickej praxi v liečbe pokročilého RCC v druhej a následných líniiach. Konkrétne ide o liečivá everolimus, pazopanib, sorafenib a sunitinib. Voľba komparátorov podľa NIHO je v súlade s voľbou komparátorov podľa DR. Podrobnú diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Charakteristika liečiv určených ako komparátor:

Everolimus (EVE)

EVE je selektívny inhibítor kľúčovej seríntreonínkinázy mTOR. O mTOR je známe, že jej aktivita je zvýšená pri niekoľkých druhoch rakoviny u ľudí. Everolimus znižuje hladiny rastového faktora cievneho endotelu (VEGF), ktorý potenciuje angiogénne procesy v nádore. Everolimus má inhibovať rast a proliferáciu nádorových buniek [13].

Hradená liečba EVE sa môže podľa ZKL indikovať na liečbu pacientov s inoperabilným lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom obličkových buniek, u ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po liečbe cielenej na VEGF [21].

Odporúčaná perorálna denná dávka everolimu je 10 mg raz denne. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytnú neprijateľné toxické účinky [13]. DR predpokladá dávkovanie v súlade s SPC.

Pazopanib (PAZ) [14, 21, 15]

PAZ je mnohocielový TKI, čo znamená, že blokuje špecifické enzýmy – proteín kinázy. Proteín kinázy sú súčasťou mnohých receptorov na povrchu buniek a hrajú dôležitú úlohu v raste rakovinových buniek. Takýmito receptormi sú napr. receptory pre VEGF, receptory trombocytového rastového faktora a receptor faktora kmeňových buniek. PAZ má spomaľovať rast a šírenie nádoru.

Hradená liečba PAZ sa môže podľa ZKL indikovať ako 1. a 2. líniová liečba inoperabilného lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu z renálnych buniek po zlyhaní liečby cytokínmi. SPC lieku uvádza podávanie v 1. línii a po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.

Odporúčaná dávka PAZ na liečbu RCC je 800 mg jedenkrát denne perorálne, táto dávka je v súlade dávkovaním podľa DR.

Sunitinib (SUN) [21, 16]

SUN je tiež mnohocielový TKI. Jeho miestom pôsobenia je niekoľko druhov VEGF receptorov a mnoho ďalších, čím má spomaľovať rast, šírenie nádoru a proces angiogenézy.

Hradená liečba SUN sa môže podľa ZKL indikovať pri inoperabilnom lokálne pokročilom alebo metastatickom karcinóme z renálnych buniek. ZKL ani SPC nešpecifikujú líniovosť liečby.

Odporúčaná dávka SUN je 50 mg užívaná perorálne raz denne počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka v liečbe, liečba tak pozostáva zo šesťtýždňového cyklu. Táto dávkovacia schéma je v súlade dávkovaním podľa DR.

Sorafenib (SOR) [21, 17]

SOR je tiež mnohocielový TKI. Svojím účinkom blokuje proteín kinázy zapojené do procesov rastu rakovinových buniek a ciev, čím má spomaľovať rast, šírenie nádoru a proces angiogenézy.

Hradená liečba SOR sa môže podľa ZKL indikovať pri inoperabilnom pokročilom karcinóme z renálnych buniek u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba založená na interferóne alfa alebo interleukíne-2 alebo sa považujú za nevhodných pre takúto liečbu.

SOR sa podáva perorálne v celkovej dennej dávke 800 mg (400 mg 2x denne). Táto dávkovacia schéma je v súlade s dávkovaním podľa DR.

NIHO za relevantné komparátory v liečbe pokročilého RCC v následných líniách považuje vyššie uvedené liečivá EVE, PAZ, SUN a SOR. Uvedené liečivá ako komparátory uvádza aj DR. Diskusiu k tomuto výberu uvádzame v bodoch nižšie:

- Liečivá EVE, PAZ, SUN a SOR sú súčasťou ESMO a ČOS odporúčaní v liečbe RCC (viď časť 3.2.2). Uvedené liečivá sú kategorizované v predmetnej indikácii.
- Liečivá používané v klinickej praxi podľa prieskumu DR v liečbe pokročilého/metastatického RCC v 2. a 3. línii aj s percentuálnym zastúpením uvádza Tabuľka 4. V 2. línii má podľa DR najväčšie zastúpenie EVE a v 3. línii SOR.
- DR pri voľbe komparátorov v aktuálnom hodnotení vychádzal z prieskumu odborníkov, ktorý bol realizovaný pre účely hodnotenia 12B. Voľba komparátorov a aj ich percentuálne zastúpenie boli v minulosti v rámci hodnotenia 12B akceptované [1]. NIHO vo výzve č. 1 požiadalo DR o dodanie zmieneneho prieskumu aj s popisom metodiky a podrobnými výsledkami s cieľom overiť jeho aktuálnosť pre účely aktuálneho hodnotenia. DR v odpovedi na výzvu č. 1 dodal zmieneny prieskum. Prieskum bol realizovaný v 04/2018, napriek tomu NIHO neidentifikovalo žiadne skutočnosti, ktoré by mohli ovplyvniť smerodajnosť prieskumu vo veci relevantných komparátorov.
- Liečivá určené ako komparátory podľa DR (EVE, SOR, SUN, PAZ) vykazujú spotrebu v údajoch účtu poistenca za rok 2022 publikovaného na stránke NCZI v diagnóze C64 (zhubný nádor obličky) [22].
- Agentúra NICE v hodnotení NIV v indikácii mRCC v následnej liečbe ako komparátory určila axitinib, EVE a najlepšiu podpornú liečbu pre ľudí, ktorým nemôže byť podaný axitinib/EVE. Český SUKL ako relevantné komparátory označil axitinib a EVE. KAB SUKL označil za možnú alternatívu, ale vzhľadom na skutočnosť, že v čase hodnotenia KAB nemal stanovenú úhradu zo zdravotného poistenia ho medzi komparátory nezahrnul.

V otázke komparátorov NIHO nevychádzalo z NICE a SUKL hodnotenia, nakoľko tieto hodnotenia nepovažuje za aktuálne a zloženie terapie v jednotlivých krajinách sa môže výrazne líšiť. NICE hodnotenie v predmetnej indikácii bolo zverejnené v roku 2016. SUKL hodnotenie v predmetnej indikácii zverejnil v roku 2017 [10, 18].

Tabuľka 4: Zastúpenie liečby pokročilého/metastatického RCC v 2. a 3. línii liečby podľa DR

Liečba	2. línia	3. línia
Everolimus	40 %	29 %
Pazopanib	21 %	14 %
Sunitinib	21 %	14 %
Sorafenib	18 %	33 %
Bez systémovej liečby	0 %	10 %

Zdroj: [12]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO za relevantné komparátory v liečbe pokročilého RCC v následných líniách nepovažuje tieto liečivá:

Kabozantinib (KAB)

Je v liečbe odporúčaný ESMO a ČOS [19, 20]. Oslovený klinický odborník v rámci hodnotenia 12B ho spomína ako komparátor. Kabozantinib nie je však na Slovensku v indikácii RCC kategorizovaný [21]. DR ho neuvádza ako vhodný komparátor. V diagnóze C64 podľa údajov z účtu poistenca podľa ŠUKL kódu za rok 2022 publikovaného na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) sme identifikovali 70 pacientov na liečbe kabozantinibom. Pre KAB je vykazovaná porovnateľná spotreba ako pre SOR [22]. Predpokladáme jeho zastúpenie v klinickej praxi v diagnóze C64 na základe výnimočných úhrad poisťovní, pričom nevieme určiť, či je KAB v diagnóze C64 podávaný ako 1. alebo 2. líniový liek. SPC lieku umožňuje podávanie KAB v 1. aj 2. línii [23]. NIHO s cieľom jasne identifikovať rozsah používania KAB v liečbe mRCC v 2. línii oslovilo odborníka. Odborník pre účely hodnotenia 57 uviedol, že

KAB považuje nedostupný pre pacienta, jeho dostupnosť prirovnal k dostupnosti NIV. Podľa odborníka je podávanie KAB viazané na zdravotné centrá, kde je KAB hradený len pre pacientov VŠZP. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Axitinib

Je súčasťou odporúčaní ESMO, ale nie je na Slovensku kategorizovaný [24]. Nie je uvádzaný DR ako vhodný komparátor. Axitinib nemá uvedenú spotrebu v údajoch účtu poistenca za rok 2022 publikovaného na stránke NCZI [22], predpokladáme preto žiadne/minimálne použitie v klinickej praxi na Slovensku. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Lenvatinib

Nie je na Slovensku v indikácii RCC kategorizovaný [21], DR ho neuvádza ako komparátora a nemá uvedenú spotrebu pre diagnózu C64 v údajoch účtu poistenca za rok 2022 publikovaného na stránke NCZI [22]. Z týchto dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Pembrolizumab

Nie je na Slovensku v indikácii RCC kategorizovaný [21], DR ho neuvádza ako komparátora. Účet poistenca NCZI uvádza za rok 2022 spotrebu pre diagnózu C64 u 2 pacientov. Predpokladáme, že táto minimálna spotreba je na základe výnimočných úhrad a jeho zastúpenie v liečbe je menej ako 10 %. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Tivozanib

Nie je na Slovensku kategorizovaný [24], DR ho neuvádza ako komparátora. Účet poistenca NCZI uvádza za rok 2022 nulovú spotrebu pre diagnózu C64. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Ipilimumab

Nie je na Slovensku kategorizovaný [24], DR ho neuvádza ako komparátora. Účet poistenca NCZI uvádza za rok 2022 nulovú spotrebu pre diagnózu C64. Odporúčania zmieňujú podávanie ipilimumabu v predmetnej indikácii v kombinácii s NIV a iba v prvej línii liečby. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Temzirolimus

Je na Slovensku kategorizovaný ako liek Torisel [24], pričom podľa IO sa podáva ako prvá voľba pri inoperabilnom lokálne pokročilom alebo metastatickom RCC u pacientov so zlou prognózou. SPC lieku Torisel tiež uvádza len podávanie v 1. línii [25]. Účet poistenca NCZI uvádza za rok 2022 spotrebu pre 1 pacienta v diagnóze C64. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [12]

DR predpokladá prínos NIV voči EVE na základe výsledkov klinickej štúdie CheckMate 025 (NCT01668784), v ktorej cieľom bolo porovnať bezpečnosť a účinnosť monoterapie nivolumabom oproti everolimu v 2. a 3. líniovej liečbe pokročilého svetlobunkového RCC. Predpokladaným prínosom je predĺženie života, dlhšie zotrvanie v stave bez zhoršenia ochorenia, lepšia odpoveď na liečbu a zlepšenie symptómov spojených s ochorením a špecifickej kvality života (QoL) v porovnaní s komparátormi. DR očakáva, že NIV čiastočne nahradí všetky ostatné komparátory v 2. a 3. línii.

DR predpokladá prínos NIV voči ostatným komparátormi na základe sieťovej meta-analýzy (Network Meta-analysis, NMA).

Klinický odborník A sa v rámci hodnotenia 12B vyjadril, že považuje NIV za liečivo s významným klinickým prínosom v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti. Za klinicky významnú odpoveď považuje zlepšenie prežívania nad 3 mesiace [1].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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. Záver o účinnosti a bezpečnosti

Monoterapia NIV preukázala **relevantný prínos** v porovnaní s EVE a SOR. Prínos voči SUN a PAZ nebol preukázaný, akceptujeme predpoklad obdobnej účinnosti SUN a PAZ ako má EVE.

NIV preukázal voči EVE v klinickom skúšaní CheckMate025 klinický aj štatisticky relevantný prínos v predĺžení mediánu celkového prežívania (primárny ukazovateľ) o 6,2 mesiaca u pacientov so svetlobunkovým RCC, OS HR = 0,74 (95 % CI 0,63 – 0,86, p = 0,0001). 7-ročná miera prežívania bola 18,0 % pre NIV a 11,1 % pre EVE. Dlhodobé výsledky, z minimálneho sledovania 87,7 mesiaca, považujeme za dostatočne zrelé. Riziko skreslenia vnáša umožnený cross-over pacientov v ramene EVE na liečbu NIV, čo by mohlo zvýhodniť výsledky EVE ramena a podhodnotiť prínos NIV voči EVE.

[REDAKOVANÝ] . Hodnota bola získaná modelom fixných efektov.

Pozorovaný medián PFS bol v štúdiu CheckMate025 pri minimálnom sledovaní 87,7 mesiaca podobný medzi ramenami NIV a EVE (4,2 mesiacov pre NIV, 4,5 mesiacov pre EVE). **Prínos NIV z hľadiska PFS bol v štúdiu pozorovaný oneskorene, po 6 mesiacoch, kde došlo k separácii K-M kriviek**, HR PFS = 0,84 (95 % CI 0,72 – 0,99; p = 0,0340). Miera 5-ročného PFS bola v ramene s NIV 5% a v ramene s EVE 1%. NIV dosiahol oproti EVE lepšie výsledky v ukazovateli miera objektívnej odpovede (ORR z angl. objective response rate), ORR dosiaholo 22,9 % pacientov v NIV ramene vs. 4,1 % v EVE ramene, OR = 6,9 (95 % CI 4,0–11,7; p < 0,0001)).

Kvalita života pacientov na liečbe NIV bola, na základe výsledkov štúdie CheckMate025, významne lepšia v porovnaní s EVE ramenom. Pomocou **FKSI-DRS** dotazníka bolo v štúdiu CheckMate 025 zaznamenané klinicky významné zlepšenie v symptómoch ochorenia u 55 % pacientov v NIV ramene v porovnaní s 37 % v EVE ramene, rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné (p<0,0001). V prípade **EQ-5D** dotazníka bol štatisticky významný rozdiel medzi ramenami zaznamenaný len prostredníctvom EQ-5D VAS, podiel pacientov s klinicky významným zlepšením bol 53 % v NIV ramene vs. 39 % v EVE ramene (p = 0,0001). Pre EQ-5D skóre indexovej utility nebol medzi ramenami zaznamenaný štatisticky významný rozdiel. Dáta týkajúce sa kvality života je

však potrebné interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie CheckMate 025, klesajúci trend vyplnenia dotazníkov a subjektívnosť tohto ukazovateľa. Porovnanie kvality života NIV vs SOR nie je zahrnuté v NMA 2.

Z hľadiska **bezpečnosti** výsledky CheckMate025 poukazujú na lepšiu tolerovateľnosť liečby NIV oproti EVE, do úvahy je potrebné brať odlišný charakter nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou NIV (imunitne podmienené reakcie a infúzne reakcie).

Vzhľadom na absenciu údajov pre relevantné priame alebo nepriame porovnanie účinnosti, kvality života a bezpečnosti NIV so SUN a PAZ akceptujeme, po konzultácii s klinickým odborníkom, predpoklad rovnakej účinnosti týchto komparátorov ako EVE, aj keď je tento predpoklad spojený s neistotou.

Pri interpretácii sekundárnych ukazovateľov ako je PFS a kvalita života je potrebná opatrnosť vzhľadom na riziko bias vyvstávajúce z nezaslepeného dizajnu štúdie CheckMate025. Prínos pre pacientov s iným ako svetlobunkovým typom RCC a pacientov s výkonnostným stavom <70% podľa Karnofského (=ECOG 0-1) nebol preukázaný, keďže títo pacienti boli zo štúdie CheckMate 025 vylúčení. Prenositeľnosť výsledkov štúdie CheckMate 025 na populáciu na Slovensku môže byť ohrozená iným zložením následnej liečby.

Zdrojom neistoty nepriameho porovnania NIV voči SOR je skutočnosť, že v NMA 2 DR v porovnaní NIV vs. SOR predkladá len výsledky získané modelom fixných efektov. Model fixných efektov má byť preferovaný len v prípade, ak sú štúdie zahrnuté do NMA homogénne, čo pre NMA2 neplatí. NMA2 na posúdenie účinnosti využíva Bayesiansky prístup s použitím pomeru rizík, kde je hlavným predpokladom zachovanie proporcionality rizík všetkých zahrnutých štúdií. NMA2 uvádza, že predpoklad proporcionality rizík nespĺňajú všetky štúdie zahrnuté do NMA2, čo znižuje spoľahlivosť a robustnosť výsledkov.

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (randomised clinical trials, RCTs), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s RCC, u ktorých bol podávaný NIV a niektorý z komparátorov. Bola nájdená jedna štúdia s EVE ako komparátorom (Tabuľka 5).

DR v predloženej farmako-ekonomickom rozboře (FER) na reportovanie účinnosti a bezpečnosti predložil, okrem štúdie CheckMate 025 aj štúdie CheckMate 010 a CheckMate 003. Štúdia CheckMate 010 je randomizovaná, zaslepená štúdia fázy 2 sledujúca účinnosť NIV v monoterapii v závislosti od dávky NIV [26]. Štúdia CheckMate 003 je otvorená, multicentrická, viacdávková štúdia fázy 1 s eskaláciou dávky NIV u pacientov s vybranými pokročilými alebo rekurentnými malignitami [27]. Tieto štúdie na základe hodnotenia validity (pozri časť 4.6.1) nepovažujeme za vhodné na stanovenie klinickej účinnosti a preto ich nereportujeme.

DR v aktuálnej žiadosti (ID 29936 a 29937) na preukázanie účinnosti NIV voči EVE nepredložil žiadne nové dáta. Odkazuje na výsledky štúdie CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 64 mesiacov, ktoré boli predložené aj v rámci predchádzajúceho NIHO hodnotenia 12B pre žiadosti 25611 a 25612. Klinické výsledky k novému cut-offu dát štúdie CheckMate 025 DR vo FER nereportuje (pričom využíva najnovšie údaje pri farmako-ekonomickom modelovaní), ich doplnenie bolo vyžiadané vo výzve č. 1. V rámci odpovede na výzvu č. 1 DR doplnil najnovšie výsledky zo štúdie CheckMate 025 (min. dĺžka sledovania 87,7 mesiaca).

Na preukázanie účinnosti voči komparátorom, ktoré neboli súčasťou štúdie CheckMate 025 (SOR, SUN, PAZ), DR nepredkladá v rámci aktuálnej žiadosti žiadnu NMA. Odvoláva sa na výsledky z NMA akceptované v hodnotení 12B. V rámci žiadosti DR pre hodnotenie 12B DR predložil verejnú NMA (z angl. network meta-analysis) – NMA1 (publikácia Amzal et al., 2017) [28], ktorá obsahovala porovnania voči SOR. V hodnotení 12B bola v rámci odpovede na výzvu č. 1 DR dodaná aj neverejná NMA 2, ktorá tiež porovnávala NIV so SOR a EVE voči SOR. DR v odpovedi tiež pomenoval nedostatok dôkazov pre porovnanie so SUN a PAZ a uviedol, že nepriame porovnanie s týmito liečivami s použitím údajov z literatúry nie je možné uskutočniť. Obe NMA NIHO v rámci hodnotenia 12B vyhodnotilo podľa ISPOR dotazníka hodnotenia validity NMA. Vyplnený dotazník (prevzatý z hodnotenia 12B) uvádzame ako súčasť príloh (časť 9.6). V hodnotení 12B NIHO reportovalo len výsledky NMA2, nakoľko obsahovala novšie dáta z klinickej štúdie CheckMate 025. V aktuálnej žiadosti DR uvádza, za účelom farmako-ekonomického modelovania, komparatívnu účinnosť SOR vs EVE odvodenú z NMA 2, ktorá bola akceptovaná v hodnotení 12B. Predložená

súčasná žiadosť DR neuvádza iné NMA, ktoré by porovnávali účinnosť NIV voči SUN a PAZ. V hodnotení preto reportujeme vyššie spomínanú NMA 2, obe NMA sme hodnotili z hľadiska validity.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT01668784	CheckMate 025	NIV	EVE	410:411	07/2021

Zdroj: [29]

4.2.1. Základná charakteristika štúdií

CheckMate 025 [12, 30]

Randomizované, nezaslepené (z angl. open-label), klinické skúšanie fázy III, ktoré hodnotilo účinnosť a bezpečnosť nivolumabu v porovnaní s everolimom u pacientov s pokročilým svetlobunkovým RCC predliečených 1 až 2 líniami antiangiogénnej terapie (TKI). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na monoterapiu NIV (n=410), 3 mg/kg každé dva týždne i.v. alebo everolimom (n=411), 10 mg raz denne perorálne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pacienti mohli pokračovať v liečbe po progresii, ak bol investigátorom identifikovaný klinický prínos a profil nežiaducich udalostí bol akceptovateľný. 44% pacientov z ramena s NIV a 46% pacientov z ramena s EVE dostávalo liečbu aj po progresii ochorenia. Po predbežnej analýze, kedy nezávislá komisia dospela k záveru, že štúdia dosiahla štatisticky významné výsledky pre celkové prežívanie, bol pacientom spĺňajúcim vopred definované kritéria (splnenie laboratórnych parametrov, vhodný bezpečnostný profil a pod.) umožnený cross-over – mohli prejsť z liečby EVE na liečbu NIV. Spolu 65 pacientov (16,4 %) prešlo z liečby EVE na liečbu NIV. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo OS, medzi sekundárne koncové ukazovatele patrilo ORR, PFS, parametre bezpečnosti a i. Klinické skúšanie prebiehalo v 168 centrách v rôznych krajinách sveta, Slovensko sa štúdie nezúčastnilo. Randomizácia bola stratifikovaná podľa regiónu (USA/Kanada, Západná Európa a zvyšok sveta), MSKCC prognostickej rizikovej skupiny (dobrá, stredná, zlá) a počtu predchádzajúcich antiangiogénnych liečených režimov (1 alebo 2), v štúdiu boli uvedené ako predchádzajúce možnosti liečby inhibítory tyrozínkinázy – sunitinib, pazopanib, axitinib.

Sponzorom štúdie je Bristol-Myers Squibb.

NMA2 [33]

Predložený neverejný systematický prehľad literatúry a NMA 2 sa zaoberá porovnaním intervencií v druhej línii liečby pokročilého RCC, pričom reportuje komparatívne výsledky pre OS, PFS a bezpečnosť. Vstupné dáta pre NIV pochádzajú z klinického skúšania CheckMate 025 (NIV vs EVE) pri mediánovej dĺžke sledovania 72 mesiacov. V rámci výzvy č. 1 bol DR požiadaný o aktualizáciu NMA2 o najnovší cut-off dát štúdie CheckMate 025 (min. dĺžka sledovania 87,7 mes.). Aktualizovaná NMA2 nebola dodaná s odôvodnením, že aktualizáciu NMA DR nevykonal a NMA2 so starším cut-offom už bola v hodnotení 12B akceptovaná. Ako relevantná štúdia pre SOR je uvádzaná štúdia TARGET (SOR vs placebo) [31]. Pre porovnanie NIV a SOR boli v rámci siete spojené štúdie CheckMate 025 a TARGET cez štúdiu RECORD-1, ktorá porovnávala EVE vs placebo/najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care, BSC) [32]. Celková sieť NMA2 je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 3). NMA2 na posúdenie účinnosti NIV využíva Bayesiasky prístup.

Priame alebo nepriame porovnania so SUN alebo PAZ nie sú dostupné, DR popisuje nedostatok dôkazov v literatúre ohľadom použitia týchto liečiv v 2. línii liečby. V neverejnom systematickom prehľade poskytnutom DR v rámci odpovede na výzvu č.1 (hodnotenie 12B) bolo identifikovaných 7 štúdií s PAZ alebo SUN, ani jedna však nemohla byť zaradená do NMA 2 z dôvodu odlišného dizajnu, prítomného cross-overu, limitovaných informácií a pod [1]. Klinické štúdie vhodné na zahrnutie do NMA2 uvádza Tabuľka 6. V rámci NMA2 boli pre ukazovateľ OS vykonané 3 analýzy:

- Základná analýza – používa hodnoty pomeru rizík (z angl. hazard ratio, HR) získané z analýzy populácie pacientov s úmyslom liečiť (z angl. intention to treat, ITT). Uvedené hodnoty používa bez ohľadu na možnosť cross-overu v štúdiách.
- Analýza senzitivity 1 (alternatíva A) – v prípade, ak bol v štúdiu po progresii ochorenia umožnený cross-over, používa cenzorované hodnoty HR. V prípade štúdií, ktoré cross-over neumožňovali, sú použité ITT hodnoty HR.

- Analýza senzitivity 2 (alternatíva B) – používa najrobustnejšie hodnoty HR t.j. ITT hodnoty zo štúdií neumožňujúcich cross-over a „cenzorované vs. ITT“ hodnoty podľa toho, ktoré boli robustnejšie v prípade, ak bol cross-over umožnený. O robustnosti HR sa rozhodlo na základe použitej techniky cenzoringu, kritike autora a NICE hodnotení.

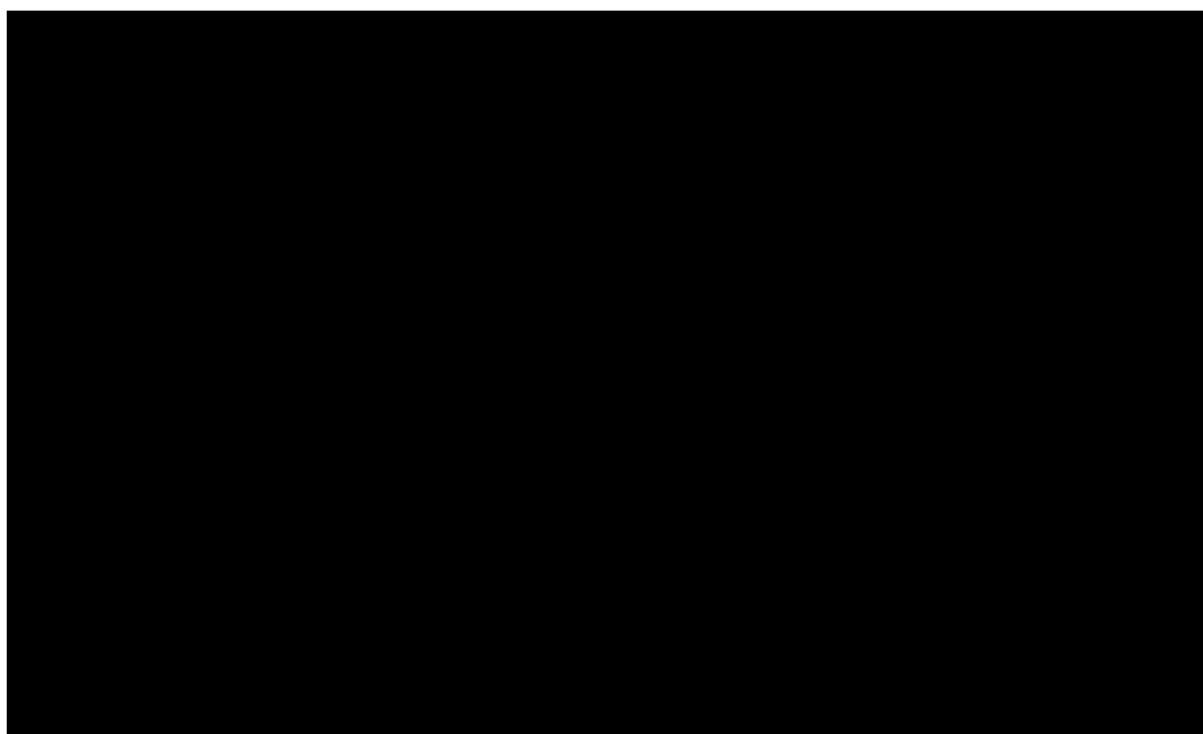
Pre ukazovateľ PFS bola vykonaná iba základná analýza. Pre porovnanie NIV vs. SOR NMA 2 reportuje len výsledky modelu fixných efektov. Pre porovnanie EVE vs. SOR sú reportované výsledky modelu náhodných a aj fixných efektov.

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA2

Štúdia	Liečebná intervencia	Citácia	Fáza	Počet pacientov
■	■	xxx	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Zdroj: [33]

Obrázok 3: Finálny sieťový diagram NMA2 (n=13 RCTs)



Zdroj: [33]

4.2.2. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidita

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od randomizácie pacienta do štúdie do progresie ochorenia alebo smrti.

V štúdiu CheckMate 025 bola progresia ochorenia je definovaná (investigátorom) pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zväčšenie veľkostí súčtu meraných lézií o 20%, najmenej o 5 mm oproti najmenej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou [34].

V štúdiu Target bola progresia definovaná prostredníctvom rádiologických kritérií RECIST 1.0. Za progresiu ochorenia je považované zväčšenie veľkostí súčtu meraných lézií o 20%, minimálne zväčšenie oproti najmenej hodnote kritériá RECIST 1.0 nedefinujú [35].

Štúdia RECORD-1 využívala tiež kritériá RECIST 1.0 [36].

ORR (z angl. objective response rate) je v štúdiu CheckMate 025 definovaný ako podiel pacientov, ktorí dosiahli v období sledovania kompletnú, alebo čiastočnú odpoveď ochorenia. Štúdia RECORD-1 sledovala ukazovateľ BOR (z angl. best overall response), ktorý bol definovaný ako podiel pacientov, ktorí dosiahli kompletnú, resp. čiastočnú odpoveď [37]. Štúdia TARGET tiež sledovala ukazovateľ BOR, ktorý bol definovaný v rámci 4 kategórií: kompletná odpoveď (zmiznutie nádoru), čiastočná odpoveď (zmenšenie nádoru), stabilné ochorenie (bez zmeny veľkosti nádoru) a progresia ochorenia (zväčšenie nádoru) [35].

Kvalita života

Kvalita života bola v štúdiu CheckMate 025 meraná cez špecifický FKS1-DRS dotazník, všeobecná kvalita života bola meraná pomocou EQ-5D dotazníka. Dotazníky použité v štúdiách RECORD-1 a TARGET bližšie nedefinujeme, nakoľko NMA2 neporovnávala výsledky kvality života.

Dotazník Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms (FKSI-DRS). FKSI-DRS dotazník pozostáva z otázok rozdelených do 9 symptómovo špecifických skupín (nedostatok energie, bolesť, strata hmotnosti, bolesť kostí, únava, dýchavičnosť, kašeľ, horúčka a hematúria). Odpovedaním na otázku pacient získava určitý počet bodov v rozmedzí 0 – 36, pričom 36 predstavuje najlepšie možné skóre (žiadne príznaky) a 0 ako najhoršie možné skóre (všetky najhoršie príznaky) [30].

Dotazník EQ-5D-3L pozostáva z 2 častí, z opisného EQ-5D systému a vizuálnej analógovej stupnice EQ (EQ visual analogue scale - VAS). Opisná časť EQ-5D hodnotí kvalitu života pacienta v 5 dimenziách (mobilita, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie a úzkosť/depresia), pričom každá dimenzia môže dosahovať 3 úrovne (žiadne problémy, nejaké problémy, závažné problémy). Pacient opisuje svoj zdravotný stav prostredníctvom ohodnotenia každej jednej dimenzie tvrdením, ktoré najpresnejšie opisuje jeho stav. Na stupnici EQ VAS pacient subjektívne hodnotí svoj zdravotný stav na stupnici od „najlepší zdravotný stav, aký si viem predstaviť“ po „najhorší zdravotný stav, aký si viem predstaviť“ [38].

4.2.3. Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

CheckMate 025

Inklúzne kritériá:

Do štúdie CheckMate 025 boli zaradení dospelí pacienti s pokročilým alebo metastatickým svetlobunkovým (histologicky potvrdeným) RCC, ktorí mali progresiu ochorenia počas alebo po liečbe 1 alebo 2 režimami TKI. Pacienti nemohli mať dokopy viac ako 3 predchádzajúce systémové terapie, pričom predchádzajúca terapia nemohla byť everolimus. Pacienti taktiež museli mať stav výkonnosti podľa Karnofského >70% (zodpovedá ECOG 0-1). V tejto štúdií boli pacienti zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore.

Exklúzne kritériá:

Do klinického skúšania neboli zaradení pacienti s metastázami v centrálnej nervovej sústave (CNS) (aj v anamnéze), pacienti s predchádzajúcou terapiou mTOR inhibítorom alebo s ochorením vyžadujúcim liečbu glukokortikoidmi.

NMA2

Do NMA2 sa zaradili RCT (bez ohľadu na spôsob zaslepenia) s dospelými pacientami (≥ 18 rokov) s pokročilým/metastatickým RCC. V NMA2 boli zahrnuté štúdie s minimálne druhou líniou liečby. Druh intervencie nebol rozhodujúci pre zaradenie štúdie do NMA2 – zaradené boli štúdie bez ohľadu na druh intervencie a spôsobu podávania (monoterapia/kombinácia intervencií). Komparátorom mohlo byť akékoľvek liečivo zo zoznamu intervencií, placebo alebo BSC.

Opis populácie zo štúdií

Základnú charakteristiku populácie v štúdií CheckMate 025 sumarizuje Tabuľka 7. Priemerný vek v štúdií CheckMate 025 bol 61 rokov, zahrnutých bolo 39,5 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Zastúpenie mužov bolo 75 %. Z pohľadu MSKCC mala najväčšie zastúpenie stredná prognostická riziková skupina. Väčšina účastníkov (72 %) mala pri vstupe do štúdie absolvovanú 1 predchádzajúcu antiangiogénnu liečbu pokročilého RCC.

Vybrané charakteristiky pacientov zahrnutých v NMA2 sumarizuje Tabuľka 8. Pacienti v štúdiách mali podobné charakteristiky týkajúce sa veku a výkonnostného stavu. Vysokú variabilitu nachádzame v počte predchádzajúcich liečob. Zahrnuté boli štúdie venujúce sa liečbe v 2. línii, ale aj štúdie podávajúce intervenciu v 3. a nasledujúcich líniiach. Zastúpenie mužov je vo väčšine štúdií porovnateľné [33].

Tabuľka 7: Prehľad základných demografických a klinických charakteristík pacientov v štúdií CheckMate 025

Charakteristika	Nivolumab (n=410)	Everolimus (n=411)
Medián veku (rozsah) – v rokoch	62 (23-88)	62 (18-86)
Zastúpenie mužov/žien (%)	77/23	74/26
Rasa (v %):		
belosi	86	89
aziati	10	8
černosi	1	1
iná rasa	3	2
Prognostická riziková skupina podľa MSKCC (%):		
Dobrá	35	36
Stredná	49	49
Zlá	16	15
Výkonnostný stav podľa Karnofského (%):		
<70	<1	<1
70	5	7
80	27	28
90	37	32
100	31	33
Metastázy, lokalizácia (%):		
Pľúca	68	66
Pečeň	24	21
Kosti	19	17
Predchádzajúca nefrektómia (%)		
Áno	89	87
Nie	11	13
Počet predchádzajúcich režimov antiangiogénnej liečby pokročilého RCC (%):		
1	72	72
2	28	28
Predchádzajúca liečba (%)		
Sunitinibom	60	59
Pazopanibom	29	32
Axitinibom	12	12

Zdroj: [30, 33]

Tabuľka 8: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA2

Štúdia	Liečebná intervencia	Medián veku (roky)	Podiel mužov (%)	Podiel pacientov					
				s ECOG 0-1 (%)	MSKCC (%)			Počet predchádzajúcich liečob	
					dobrý	stredný	zlý	1	≥ 2

Štúdia	Liečebná intervencia	Medián veku (roky)	Podiel mužov (%)	Podiel pacientov					
				s ECOG 0-1 (%)	MSKCC (%)			Počet predchádzajúcich liečob	
					dobrý	stredný	zlý	1	≥ 2

* pre rameno s dávkovaním 3 mg raz za 2 týždne/ pre rameno s dávkovaním 10 mg raz za 2 týždne

Zdroj: [33]

4.2.4. Čas analýzy dát

Vopred špecifikovaná predbežná analýza primárneho koncového ukazovateľa (OS) bola vykonaná pri mediáne sledovania 18 mesiacov (minimálna dĺžka sledovania 14 mesiacov).

Na základe predbežnej analýzy nezávislá komisia dospela k záveru, že štúdia dosiahla štatisticky významné výsledky pre celkové prežívanie a štúdia bola predčasne ukončená sponzorom. Následne bol umožnený cross-over – pacienti v ramene s EVE mohli prejsť na liečbu NIV.

Publikované boli aj aktualizované výsledky z dlhodobého sledovania pacientov v CheckMate 025 štúdií (medián dĺžky sledovania 72 mesiacov, minimálna dĺžka sledovania 64 mesiacov) po viac ako 5 rokoch sledovania.

Vo FER DR zmieňuje, že na modelovanie klinickej účinnosti vo farmako-ekonomickom modeli spracováva dáta s minimálnym sledovaním 87,7 mesiacov. Výsledky klinickej účinnosti DR vo FER reportuje pri mediánovej dĺžke sledovania 72 mesiacov (minimálna dĺžka sledovania 64 mesiacov). Výsledky pri minimálnom sledovaní 87,7 mesiaca DR dodal v rámci odpovede na výzvu č. 1.

Tabuľka 9: Časy dátových analýz

Medián dĺžky sledovania	Minimálna dĺžka sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Zdroj
18 mesiacov	14 mesiacov	06/2015	[30]
72 mesiacov	64 mesiacov	08/2019	[32]
-	87,7 mesiacov	-*	[39]

*nedostupné

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1. Mortalita (D0001)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE

Podrobnosti o výsledkoch v ITT populácii pacientov sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Najnovšie výsledky z dlhodobého sledovania pacientov v štúdií CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov reportujú hodnotu HR pre OS 0,74 (95% CI 0,63-0,86; p = 0,0001). Najnovšie zverejnený medián OS pre NIV bol 25,8 mesiacov (95 % CI 22,2 – 29,8) a 19,6 mesiacov pre EVE (95 % CI 17,6 – 21,9), predĺženie mediánu OS pre NIV oproti EVE je 6,2 mesiaca. 7-ročná miera prežitia bola 18,0 % pre NIV a 11,1 % pre EVE. Kaplan-Meierove (KM) krivky celkového prežitia pacientov zo štúdie CheckMate 025 sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie CheckMate 025 v ukazovateli mortalita.

	NIV (n=410)	EVE (n=411)	NIV (n=410)	EVE (n=411)	NIV (n=410)	EVE (n=411)
Čas analýzy*	14 mes.		64 mes.		87,7 mes.	
Medián OS (95% CI)	25,0 (21,8 – NE)**	19,6 (17,6 – 23,1)	25,8 (22,2 – 29,8)	19,7 (17,6 – 22,1)	25,8 (22,2 – 29,8)	19,6 (17,6 – 21,9)
OS HR; (CI; p)	HR = 0,73 (98,25% CI 0,57 – 0,93, p=0,002)		HR = 0,73 (95% CI 0,62 – 0,85, p<0,0001)		HR = 0,74 (95% CI 0,63 – 0,86, p = 0,0001)	
počet udalostí	183 (44,6%)	215 (52,3%)	308 (75,1%)	337 (82,0%)	326 (79,5%)	347 (84,4%)
miera prežívania	-		5-ročná miera prežívania		7-ročná miera prežívania	
	-	-	26% (95% CI 21% – 30%)	18% (95% CI 14% – 22%)	18,0%	11,1%

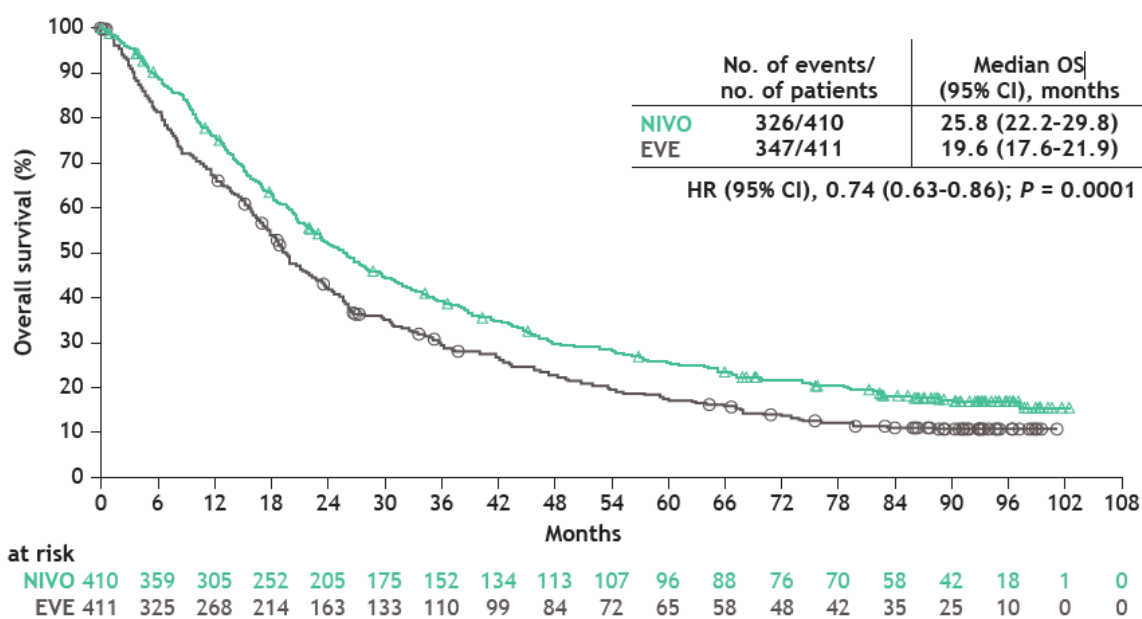
* čas analýzy je vyjadrovaný cez minimálnu dĺžku sledovania

** neodhadnutý, z angl. not estimable

Zdroj: [30, 32, 39]

Obrázok 4: KM krivky celkového prežívania zo štúdie CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mes.

A. Overall survival



Zdroj: [39]

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi

Výsledky porovnaní NIV voči SOR v ukazovateli OS na základe NMA 2 sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11), výsledky sú dostupné iba pre model fixných efektov.

Tabuľka 11: Výsledky NMA 2 - NIV v porovnaní so SOR v ukazovateli OS, model fixných efektov

	Typ porovnania	NIV vs SOR HR (95% CrI)
OS HR (95% CrI)	NMA 2 - základný scenár	■
	NMA 2 - Analýza senzitivity 1 (alternatíva A)	■
	NMA 2 - Analýza senzitivity 2 (alternatíva B)	■

Zdroj: [33]

NMA2 uvádza aj porovnanie a výsledné hodnoty HR pre EVE vs komparátor. Výsledky porovnanie EVE vs. SOR pre ukazovateľ OS pomocou modelu náhodných a fixných efektov v NMA2 v jednotlivých analýzach (základný scenár, alternatíva A a B) uvádza Tabuľka 12.

Tabuľka 12: Porovnanie EVE vs. SOR pre ukazovateľ mortalita – jednotlivé druhy analýz v rámci NMA2

	Druh analýzy	Model fixných efektov	Model náhodných efektov
		HR (95 % CrI)	HR (95 % CrI)
EVE vs. SOR	Základný scenár		
	Analýza senzitivity 1 (alternatíva A)		
	Analýza senzitivity 2 (alternatíva B)		

Zdroj: [33]

Potrebné hodnoty HR SOR vs. EVE, ktoré DR využíva vo farmako-ekonomickom modelovaní boli vypočítané ako opačné hodnoty (1/HR) z NMA 2. Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli OS sumarizuje Tabuľka 13. DR nepredložil výsledky porovnanie so SUN a PAZ, predpokladal rovnakú účinnosť pre liečbu SUN a PAZ ako pre liečbu EVE (OS HR=1), čo DR zdôvodnil nedostupnosťou priamych alebo nepriamych porovnaní so SUN a PAZ a nedostatkom relevantných údajov.

Tabuľka 13: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli mortalita

Komp. vs EVE	OS	Zdroj
SUN	HR voči everolimu = 1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
PAZ	HR voči everolimu = 1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
SOR	HR voči everolimu = *	NMA 2 - základný scenár
	HR voči everolimu = *	NMA 2 - Analýza senzitivity 1 (alternatíva A)
	HR voči everolimu = *	NMA 2 - Analýza senzitivity 2 (alternatíva B)

*obrátene hodnoty HR EVE vs. SOR pre OS, ktoré uvádza Tabuľka 12

Zdroj: [33]

4.3.2. Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE [30, 33, 12]

Podrobnosti o výsledkoch v ITT populácii pacientov podľa času analýzy dát sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).

Najnovšie výsledky z dlhodobého sledovania pacientov v štúdiu CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov reportujú hodnotu HR pre ukazovateľ PFS 0,84 (95 % CI 0,72 – 0,99; p = 0,0340). Najnovšie zverejnený medián PFS pre NIV bol 4,2 mesiaca (95 % CI 3,7 – 5,4) a pre EVE 4,5 mesiaca (95 % CI 3,7 – 5,5), skrátenie mediánu PFS pre NIV oproti EVE je 0,3 mesiaca. KM krivku prežívania bez progresie v štúdiu CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiaca znázorňuje Obrázok 5. K separácii KM kriviek pre PFS došlo oneskorene, po 6 mesiacoch v prospech NIV. Miera 5-ročného PFS bola v ramene s NIV 5% a v ramene s EVE 1%. Miera 7-ročného PFS bola v ramene s NIV 4 % a v ramene s EVE 0 %.

Investigátorom vyhodnotené ORR dosiahlo na základe najnovších výsledkov 22,9 % pacientov v ramene s NIV a 4,1 % v ramene EVE. Pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) bol 6,9 (95 % CI 4,0 – 11,7); p < 0,0001. Pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mes. úplnú odpoveď dosiahlo 1 % účastníkov v NIV ramene a 0,5 % účastníkov v EVE ramene. Čiastočnú odpoveď dosiahlo 22 % účastníkov v NIV ramene, 3,6 % v EVE ramene.

Tabuľka 14: Výsledky klinického skúšania CheckMate 025 v ukazovateľoch morbidity

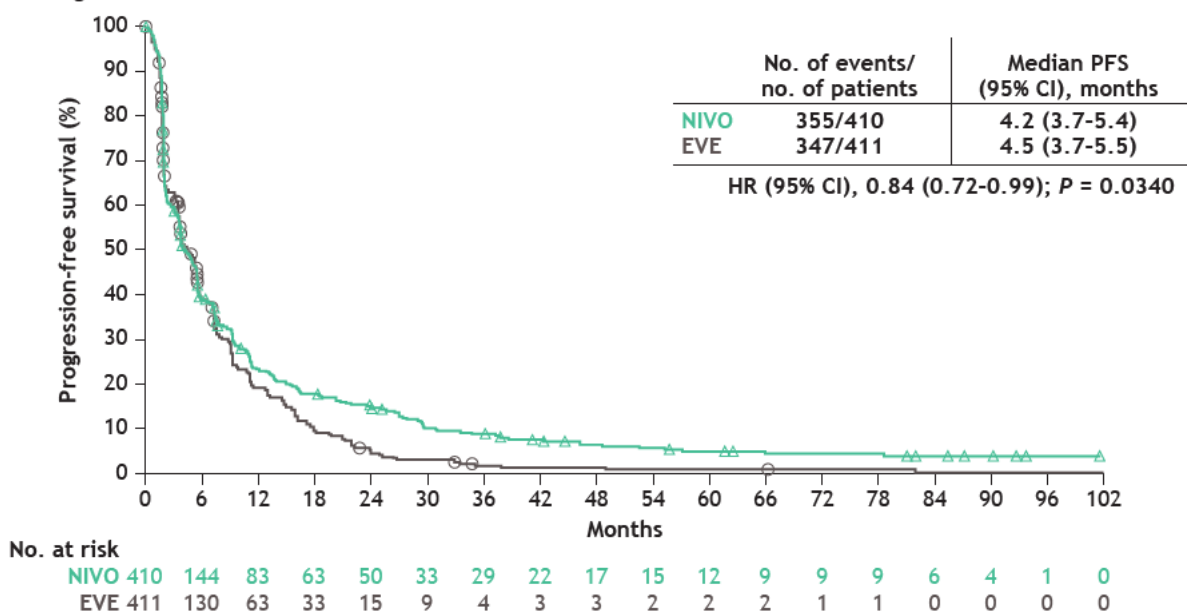
	Nivolumab (n=410)	Everolimus (n=411)	Nivolumab (n=410)	Everolimus (n=411)	Nivolumab (n=410)	Everolimus (n=411)
Čas analýzy*	14 mes.		64 mes.		87,7 mes.	
Medián PFS (95% CI)	4,6 mes. (3,7-5,4)	4,4 mes. (3,7-5,5)	4,2 mes. (3,7-5,4)	4,5 mes. (3,7-5,5)	4,2 mes. (3,7-5,4)	4,5 mes. (3,7-5,5)
	HR = 0,88 (95% CI 0,75-1,03; p = 0,11)		HR = 0,84 (95 % CI 0,72-0,99; p = 0,0331)		HR = 0,84 (95 % CI 0,72 – 0,99; p = 0,0340)	
ORR	25%	5%	22,9%	4,1%	22,9%	4,1%
	OR 5,98 (95% CI 3,68-9,72, p<0,001)		OR 6,86 (95% CI 4,01-11,74; p<0,0001)		OR 6,9 (95 % CI 4,0-11,7; p < 0,0001)	
Úplná odpoveď	1%	<1%	1%	0,5%	1%	0,5%
Čiastočná odpoveď	24%	5%	22,0%	3,6%	22%	3,6%

* čas analýzy je vyjadrovaný cez minimálnu dĺžku sledovania

Zdroj: [30, 32, 39]

Obrázok 5: KM krivky prežívania bez progresie zo štúdie CheckMate 025 pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mes.

B. Progression-free survival



Zdroj: [39]

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi

NIV dosiahol v porovnaní so SOR, na základe výsledkov NMA 2, pri použití modelu fixných efektov PFS HR = [REDACTED].

NMA2 uvádza tiež výsledky pre ukazovateľ PFS porovnaním EVE vs. SOR (Tabuľka 15).

Tabuľka 15: Výsledky NMA2 – porovnanie EVE vs. SOR pre ukazovateľ PFS

EVE vs. SOR	Model fixných efektov	Model náhodných efektov
	HR (95 % CrI)	HR (95 % CrI)
	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: [33]

Podobne ako pri OS, DR uviedol kvôli spôsobu farmako-ekonomického modelovania pre ukazovateľ PFS porovnanie jednotlivých komparátorov oproti everolimu cez hodnoty HR. Jednotlivé výsledky pre ukazovateľ PFS (komp. vs EVE) sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Predpoklad rovnakej účinnosti SUN a PAZ je odôvodnený

rovnako ako pri ukazovateli OS nedostupnosťou údajov. Hodnoty HR SOR vs. EVE bola vypočítané ako opačná hodnota 1/HR.

Tabuľka 16: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli morbidita

Komp. vs EVE	PFS	Zdroj
SUN	1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
PAZ	1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
SOR	■	NMA2 – Model fixných efektov (hodnota akceptovaná v rámci hodnotenia 12B)
	■	NMA2 – Model náhodných efektov

*obrátené hodnoty HR EVE vs. SOR pre PFS, ktoré uvádza Tabuľka 15

Zdroj: [33]

4.3.3. Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE [44 str. 398, 41, 47]

Kvalita života bola hodnotená v štúdiu CheckMate 025 podľa FKSI-DRS skórovacieho algoritmu. Hodnotenie bolo vykonané pri zahájení liečby (základné skóre) a následne každé 4 týždne. V priebehu štúdie postupne klesal počet vyplnených dotazníkov, boli však pozorované rozdiely v kvalite života medzi ramenami. Mieru vyplnenia dotazníkov v 4-týždňových intervaloch zberu dát pre kvalitu života a zmenu kvality života voči východiskovej hodnote v jednotlivých ramenách sumarizuje Tabuľka 17. Kvalita života sa u pacientov liečených NIV v priebehu času liečby zvyšovala a bola vyššia ako u pacientov liečených EVE (Obrázok 6), rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné (Tabuľka 17). V oboch ramenách bola východisková hodnota FKSI-DRS skóre 30. Klinicky významné zlepšenie symptómov (minimálne o 2 body) nastalo u 55 % pacientov (200/361) v NIV ramene v porovnaní s 37 % (126/343) v EVE ramene ($p < 0,001$).

Zdravotný stav pacientov bol podľa protokolu štúdie CheckMate 025 hodnotený aj pomocou EQ-5D dotazníkov pre účel ekonomických analýz [40]. Zvýšenie kvality života v NIV ramene a zníženie kvality života v EVE ramene bolo zaznamenané prostredníctvom EQ-5D systému pre určenie utility a vizuálnej analógovej stupnice (VAS). Zvyšovanie kvality života voči východiskovej hodnote po 104. týždeň v NIV ramene a postupné znižovanie kvality života v EVE ramene znázorňuje Obrázok 8. Viac pacientov v NIV ramene zaznamenalo klinicky významné zlepšenie HRQoL podľa EQ-5D VAS (53 % [192/360] vs. 39 % [134/343], $p = 0,001$). Medzi ramenami nebol štatisticky významný rozdiel v podiele pacientov, u ktorých nastalo klinicky významné zvýšenie kvality života podľa EQ-5D indexovej utility ($p = 0,07$). Zmenu kvality života oproti východiskovej hodnote v jednotlivých týždňoch v dotazníkoch EQ-5D po 104. týždeň a mieru vyplnenia dotazníkov prezentuje Obrázok 7. Štatisticky významný benefit NIV voči EVE bol dosiahnutý v týždňoch 8. – 12., 24. – 44., 52. – 68. a v 80. týždni. V oboch ramenách bola mediánová zmena voči východiskovej hodnote menšia ako 0,000 až do 96. týždňa.

Tabuľka 17: Kvalita života v štúdiu CheckMate 025 podľa FKSI-DRS skórovacieho algoritmu

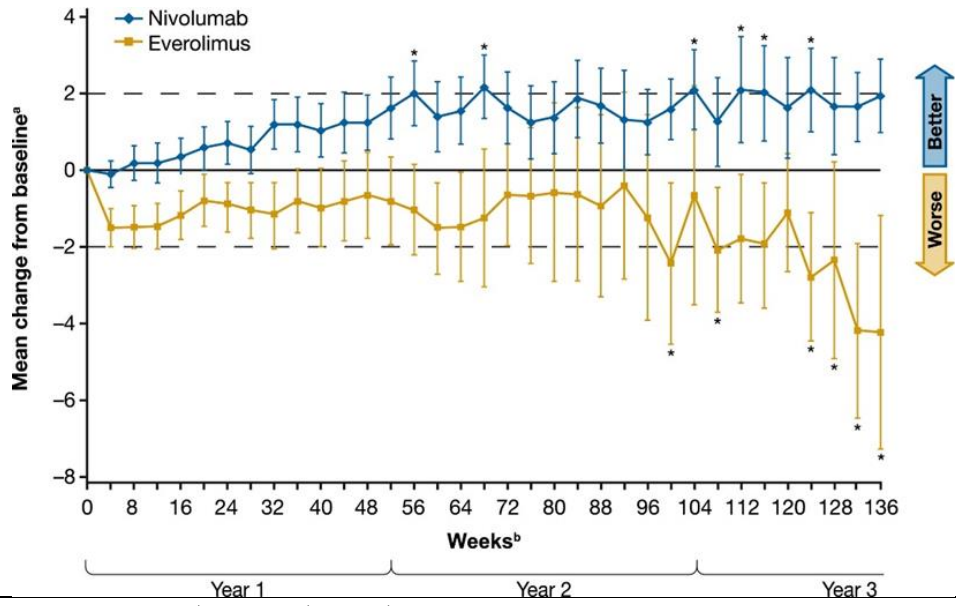
Návšteva	NIV (n = 406)			EVE (n = 397)			Porovnanie ramien voči východiskovej hodnote – mediánová zmena (p-hodnota)
	Počet platných dotazníkov	Miera dokončenia (%)	Mediánová zmena voči východiskovej hodnote (rozpätie)	Počet platných dotazníkov	Miera dokončenia (%)	Mediánová zmena voči východiskovej hodnote (rozpätie)	
Týždeň 1*	361	89	-	343	86	-	-
Týždeň 4	335	87	0 (-13,0–11,0)	316	85	-1,0 (-20,0–19,0)	<0,001
Týždeň 8	303	87	0,0 (-13,0–14,0)	270	85	-1,0 (-19,0–16,0)	<0,001
Týždeň 12	268	85	0,0 (-19,0–17,0)	219	89	1,0 (-18,0–19,0)	<0,001
Týždeň 16	237	86	0,0 (-16,0–13,0)	191	89	1,0 (-18,0–19,0)	<0,001

Návšteva	NIV (n = 406)			EVE (n = 397)			Porovnanie ramien voči východiskovej hodnote – mediánová zmena (p-hodnota)
	Počet platných dotazníkov	Miera dokončenia (%)	Mediánová zmena voči východiskovej hodnote (rozpätie)	Počet platných dotazníkov	Miera dokončenia (%)	Mediánová zmena voči východiskovej hodnote (rozpätie)	
Týždeň 20	209	86	0,0 (-11,0 –16,0)	157	89	1,0 (-16,0 –16,0)	<0,001
Týždeň 24	187	86	0,0 (-10,0 –15,0)	143	87	-1,0 (-13,0 –16,0)	<0,001
Týždeň 28	165	86	0,0 (-9,0 –12,0)	122	88	-1,0 (-13,0 –14,0)	<0,001
Týždeň 32	160	88	1,0 (-9,0 –15,0)	102	81	-1,0 (-17,0 –17,0)	<0,001
Týždeň 36	145	84	1,0 (-15,0 –18,0)	97	85	-1,0 (-11,0 –15,0)	<0,001
Týždeň 40	133	83	1,0 (-11,0 –11,0)	87	84	-1,0 (-12,0 –20,0)	<0,001
Týždeň 44	120	83	1,0 (-11,0 –16,0)	74	79	-1,0 (-10,0 –18,0)	<0,001
Týždeň 48	113	84	1,0 (-9,0 –17,0)	73	81	-1,0 (-12,0 –25,0)	<0,001
Týždeň 52	98	80	1,0 (-9,0 –17,0)	63	81	0,0 (-10,0 –20,0)	<0,001
Týždeň 56	91	81	1,0 (-7,0 –17,0)	58	80	-1,0 (-17,0 –17,0)	<0,001
Týždeň 60	90	84	1,0 (-10,0 –17,0)	49	79	-1,0 (-10,0 –20,0)	<0,001
Týždeň 64	82	78	1,0 (-0,9 –16,0)	44	76	-1,0 (-8,0 –21,0)	<0,001
Týždeň 68	73	77	2,0 (-7,0 –18,0)	35	73	-1,0 (-10,0 –22,0)	<0,001
Týždeň 72	64	76	1,0 (-6,0 –16,0)	30	71	0,0 (-10,0 –9,0)	0,001
Týždeň 76	60	77	1,0 (-9,0 –16,0)	28	76	0,0 (-10,0 –19,0)	0,011
Týždeň 80	54	76	2,0 (-5,0 –11,0)	24	73	-1,0 (-10,0 –25,0)	0,003
Týždeň 84	45	74	1,5 (-6,0 –16,0)	21	75	0,0 (-15,0 –24,0)	0,002
Týždeň 88	44	80	2,0 (-6,0 –16,0)	15	65	0,0 (-12,0 –22,0)	0,005
Týždeň 92	31	71	3,0 (-4,0 –18,0)	12	60	-1,0 (-12,0 –21,0)	0,012
Týždeň 96	30	81	2,0 (-1,0 –7,0)	12	63	-2,5 (-12,0 –20,0)	0,003
Týždeň 100	26	79	3,0 (-2,0 –10,0)	9	64	-3,0 (-12,0 –12,0)	0,002
Týždeň 104	20	77	2,0 (-1,0 –16,0)	9	90	-2,0 (-7,0 –15,0)	0,019

*Je zároveň východiskovou hodnotou

Zdroj: [30]

Obrázok 6: Kvalita života v štúdiu CheckMate 025 podľa FKSI-DRS



*znamená klinicky významné zlepšenie života s NIV o 2 body (+2) alebo zhoršenie s EVE o 2 body (-2)

Zdroj: [12]

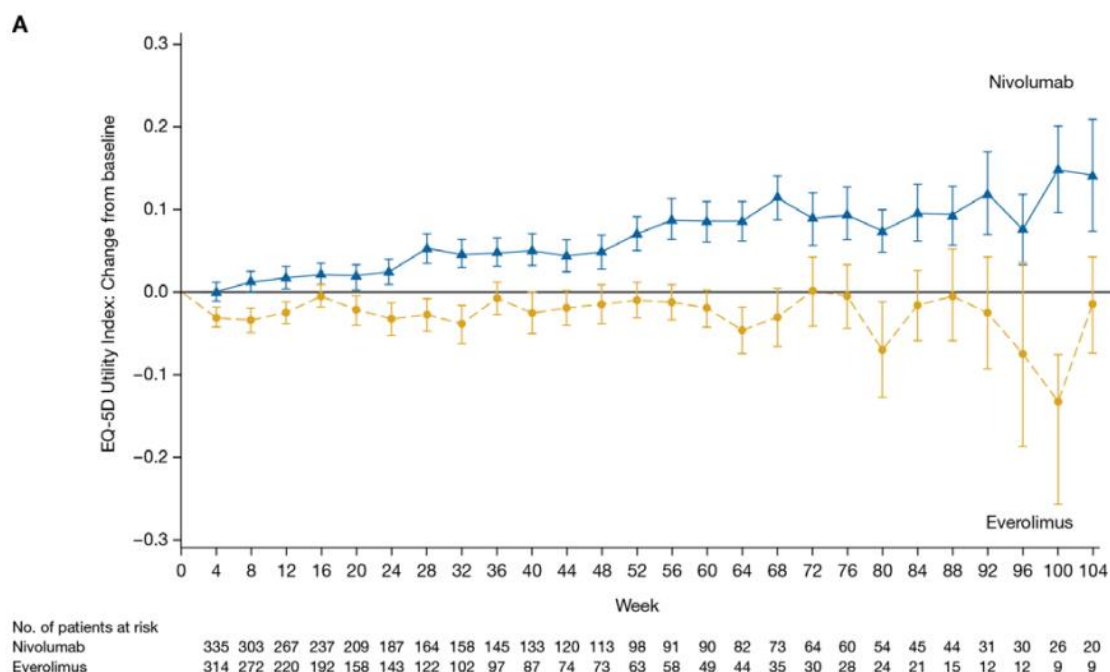
Obrázok 7: Kvalita života v štúdiu CheckMate 025 pre EQ-5D

Visit	Nivolumab (n=406)		Everolimus (n=397)		P-value ^a
	N	Median CFB (range)	N	Median CFB (range)	
Baseline	360	0.796 (-0.261, 1.000)	344	0.796 (-0.074, 1.000)	-
Week 4	335	0.000 (-0.870, 0.970)	314	0.000 (-0.805, 0.741)	0.078
Week 8	303	0.000 (-0.775, 1.074)	272	0.000 (-0.945, 0.812)	0.014
Week 12	267	0.000 (-1.594, 0.970)	220	0.000 (-0.738, 0.741)	0.028
Week 16	237	0.000 (-0.812, 0.888)	192	0.000 (-0.777, 0.636)	0.179
Week 20	209	0.000 (-0.945, 1.074)	158	0.000 (-0.939, 0.626)	0.082
Week 24	187	0.000 (-0.713, 1.074)	143	0.000 (-0.848, 0.626)	0.021
Week 28	164	0.000 (-0.636, 1.074)	122	0.000 (-0.881, 0.626)	0.002
Week 32	158	0.000 (-0.568, 1.074)	102	0.000 (-0.972, 0.626)	0.002
Week 36	145	0.000 (-0.741, 0.918)	97	0.000 (-0.777, 0.626)	0.039
Week 40	133	0.000 (-0.532, 1.074)	87	0.000 (-1.022, 0.626)	0.012
Week 44	120	0.000 (-0.655, 1.074)	74	0.000 (-0.741, 0.626)	0.034
Week 48	113	0.000 (-0.707, 0.870)	73	0.000 (-1.016, 0.626)	0.052
Week 52	98	0.000 (-0.434, 1.074)	63	0.000 (-0.334, 0.626)	0.009
Week 56	91	0.000 (-0.434, 1.074)	58	0.000 (-0.413, 0.499)	0.003
Week 60	90	0.000 (-0.557, 1.074)	49	0.000 (-0.334, 0.532)	0.003
Week 64	82	0.000 (-0.434, 0.918)	44	0.000 (-0.812, 0.499)	0.001
Week 68	73	0.000 (-0.194, 1.074)	35	0.000 (-0.812, 0.532)	0.002
Week 72	64	0.000 (-0.434, 1.074)	30	0.000 (-0.741, 0.532)	0.113
Week 76	60	0.000 (-0.275, 1.074)	28	0.000 (-0.334, 0.568)	0.066
Week 80	54	0.000 (-0.298, 1.074)	24	0.000 (-0.841, 0.568)	0.031
Week 84	45	0.000 (-0.275, 1.074)	21	0.000 (-0.334, 0.568)	0.059
Week 88	44	0.000 (-0.309, 1.074)	15	0.000 (-0.334, 0.568)	0.166
Week 92	31	0.000 (-0.332, 1.074)	12	0.000 (-0.334, 0.568)	0.144
Week 96	30	0.044 (-0.766, 0.694)	12	0.000 (-0.768, 0.568)	0.228
Week 100	26	0.017 (-0.088, 1.074)	9	-0.071 (-0.768, 0.359)	0.019
Week 104	20	0.000 (-0.150, 1.074)	9	0.000 (-0.240, 0.359)	0.169

Abbreviations in table: CFB, change from baseline; EQ-5D, EuroQol-5 dimension.
Notes: ^abetween-group comparison for median change from baseline

Zdroj: [44]

Obrázok 8: Kvalita života v štúdiu CheckMate 025 podľa EQ-5D dotazníkov



Zdroj: [41]

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi [12]

DR nepredložil porovnanie NIV s komparátormi (SUN, PAZ, SOR) v ukazovateľoch kvality života, ani porovnanie komparátorov s EVE.

4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť NIV v porovnaní s EVE bola hodnotená na základe klinickej štúdie CheckMate 025, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.1. Incidencia AE bola skúšajúcim hodnotená v populácii skutočne liečených pacientov. Porovnanie bezpečnosti NIV voči SOR bolo hodnotené na základe NMA 2, ktorá je tiež bližšie popísaná v podkapitole 4.2.1.

Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5
- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2
- Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAE z angl. treatment-related adverse events)

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

Protokol štúdie CheckMate 025 definuje TRAE ako AE, ktoré boli skúšajúcim vyhodnotené ako súvisiace s liečbou [42].

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE

Medián trvania liečby v štúdiu CheckMate 025 bol 5,5 mesiaca u pacientov liečených NIV a 3,7 mesiaca u pacientov liečených EVE. Celkový výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou bol porovnateľný v oboch skupinách (80,5% vs 88,9%). Výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou stupňa 3 a 4 bol nižší v ramene s NIV (21,4%) ako s EVE (36,8%). Prehľad najčastejších nežiaducich udalostí spojených s liečbou je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 18). Nežiaduce udalosti, ktoré viedli k ukončeniu liečby boli pozorované u 9,6% pacientov na NIV a 13% pacientov liečených EVE. Neboli hlásené žiadne úmrtia súvisiace s liečbou v ramene s NIV, dve úmrtia boli hlásené v ramene s EVE. Pacienti, ktorí prešli na NIV z EVE ramena boli liečení NIV mediánovo 8,8 mesiaca (95%CI, 6,5-11,4), pričom nežiaduce udalosti boli hlásené u 83% pacientov (stupeň 3 a 4 u 13,8% pacientov).

Tabuľka 18: Prehľad výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou hlásených u viac ako 10% pacientov v štúdiu CheckMate 025 (najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 pre jednotlivé liečivá sú vyznačené boldom)

Nežiaduca udalosť (AE)	Nivolumab (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Všetky stupne	Stupne 3 a 4	Všetky stupne	Stupne 3 a 4
Všetky AE	80,5%	21,4%	88,9%	36,8%
Únava	35%	3%	35%	3%
Stomatitída	3%	0%	30%	4%
Anémia	8%	2%	24%	9%
Hnačka	14%	1%	21%	1%
Znížená chuť do jedla	12%	0%	21%	1%
Vyrážka	11%	<1%	20%	<1%
Kašeľ	9%	0%	19%	0%
Zápal slizníc	3%	0%	19%	3%
Nausea	15%	<1%	17%	<1%
Hypertriglyceridémia	2%	0%	16%	5%
Pneumonitída	5%	2%	14%	3%
Periférny edém	5%	0%	14%	<1%
Dyspnoe	8%	<1%	13%	<1%
Hyperglykémia	1%	1%	13%	4%
Epistaxa	<1%	0%	11%	0%
Pruritus	16%	<1%	10%	0%
Porucha chuti	1%	0%	9%	0%

Zdroj: [32]

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi

NIV nebol v rámci klinických skúšaní priamo porovnávaný so SUN, PAZ alebo SOR v príslušnej indikácii a línii. DR pre účel porovnania predložil v rámci hodnotenia 12B NMA 2, ktorá zahŕňa porovnanie bezpečnostných výsledkov

medzi NIV a SOR, porovnanie so SUN alebo PAZ nie je k dispozícii. V NMA 2 boli zahrnuté štúdie reportujúce nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, ktoré sa vyskytovali s frekvenciou 5% a viac – nauzea, hnačka, vracanie a únava. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 19) cez pomer rizík (risk ratio, RR).

Tabuľka 19: NMA 2 komparatívne výsledky bezpečnosti NIV vs SOR

Porovnanie NIV vs SOR	Všetky stupne	Stupne 3 a 4
	RR (95% CrI)	RR (95% CrI)
Nauzea		
Hnačka		
Vracanie		
Únava		

Zdroj: [1]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [43, 3]

NIV je intravenózne podávaná monoklonálna protilátka, ktorá so sebou nesie riziko infúzných ako aj imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Infúzia je pripravovaná a podávaná v prostredí špecializovaného pracoviska, riziko chýb pri príprave a administrácii je tomto prípade na zdravotníckom pracovníkovi. Liek Opdivo sa má uchovávať v chladničke (2 – 8 °C), čo generuje nároky na vybavenie zdravotníckeho zariadenia. Komparátor EVE (ako aj SUN, SOR, PAZ) je perorálna terapia, ktorú si pacient administruje sám, čo tiež predstavuje určité riziko z hladiska chýb v liečbe a tým aj potencionalných nežiaducich účinkov.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1. Validita klinických dát

Pri hodnotení validity sme vychádzali z hodnotení zahraničných HTA agentúr NICE a IQWiG (Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) a EMA.

Interná validita

Klinické skúšanie CheckMate 025 [44, 46, 45]

Randomizované klinické skúšanie CheckMate 025 je podľa NIHO považované za vhodné na zhodnotenie prínosu liečby NIV voči komparátoru EVE. Kvalita dôkazov je pomerne vysoká. NICE považuje kvalitu štúdie CheckMate 025 za dostatočnú, randomizácia prebehla podľa vyhovujúcich metód a liečebné ramená boli podobné v základných charakteristikách. Podobný bol aj počet pacientov v jednotlivých ramenách, ktorí ukončili liečbu. Analýza bola vykonaná na základe „Intention-to-treat“ (ITT, zámer liečiť), hodnotení boli teda všetci randomizovaní pacienti.

Riziko bias vyvstáva z nezaslepenosti štúdie, čo môže mať vplyv na výsledky subjektívnych sekundárnych ukazovateľov reportovaných pacientom (kvalita života) alebo investigátorom (PFS). Keďže v štúdiu bolo vykonané hodnotenie PFS a ORR investigátorom podľa RECIST kritérií a nie nezávislou komisiou, a štúdia nebola zaslepená, EMA poukázala na vysoké riziko bias ovplyvňujúce PFS. EMA to však nepovažovala za problematické vzhľadom na signifikantné výsledky primárneho ukazovateľa OS [46].

IQWiG vo svojom publikovanom hodnotení z roku 2016 považuje riziko bias na úrovni štúdie za nízke a vysoké na úrovni výsledkov s výnimkou OS. NICE považoval dáta o prežití zo štúdie CheckMate 025 za nezrelé (pri mediáne sledovania 18 mesiacov) a spojené s neistotou pri odhadovaní dlhodobého prínosu. Dáta OS pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov dodané DR pre aktuálne NIHO hodnotenie považujeme za dostatočne zrelé pre odhad dlhodobého prínosu, keďže v ramene s NIV došlo k udalosti u vyše 80% pacientov (326/410) a v ramene s EVE u približne 84% pacientov (347/411). NICE v hodnotení identifikoval riziko bias týkajúce sa následnej liečby (vrátane liečby TKI alebo EVE), ktorá bola povolená v oboch ramenách štúdie. Použitie následnej liečby bolo pravdepodobne rozličné medzi ramenami, čo mohlo ovplyvniť výsledky, avšak nie je jasné akým spôsobom (či v prospech NIV alebo EVE). NICE ako aj IQWiG vo svojom hodnotení vychádzal z dát z predbežnej analýzy štúdie.

Riziko skreslenia (v prípade využitia ITT štatistického prístupu) v neprospech NIV vnáša umožnenie cross-overu - časť pacientov v ramene s EVE mohla po určitom čase prejsť na liečbu NIV. Cross-over bol na základe zmeny protokolu pacientom umožnený po primárnej analýze (07/2015), podľa ktorej bolo preukázané významné zlepšenie v OS v prospech nivolumabu. Miera skreslenia výsledkov v dôsledku cross-overu nie je známa.

Nakoľko DR vo FER reportoval aj výsledky klinických štúdií CheckMate 010 a 003, vyjadrujeme sa aj k ich validite:

Klinické skúšanie CheckMate 010 [26]

Štúdia CheckMate 010 bola randomizovaná, zaslepená štúdia fázy 2, ktorej hlavným cieľom bolo hodnotiť vzťah medzi podanou dávkou NIV a jeho účinnosťou. V štúdiu boli pacienti rozdelení do 3 ramien podľa veľkosti podávanej dávky (0,3 mg/kg; 2 mg/kg; 10 mg/kg). NIV bol podávaný v 2. a nasledujúcich líniách. Medzi hodnotené ukazovatele bolo zaradené PFS, odpoveď na liečbu (čiastočná/úplná), OS a výskyt AE. V štúdiu nebola kontrolná skupina, výsledky neboli porovnávané s komparačnou liečbou. Túto štúdiu nepovažujeme za vhodnú na dokázanie účinnosti, vzhľadom na nezastúpenie komparačnej liečby a rozličné dávkovanie NIV.

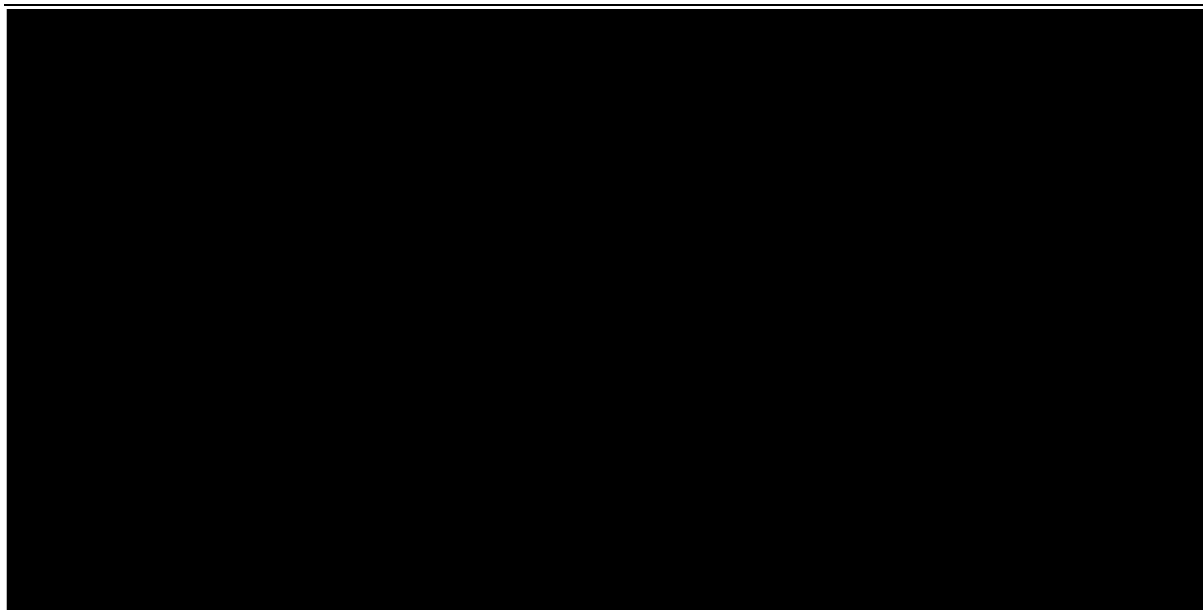
Klinické skúšanie CheckMate 003 [27]

Štúdia CheckMate 003 bola nezaslepená viacdávková štúdia fázy 1, ktorej cieľom bolo určiť bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku NIV u pacientov s RCC, nemalobunkovým pľúcnym karcinómom, melanómom, karcinómom prostaty a kolorektálnym karcinómom. Uvedenú štúdiu sme nezahrnuli do hodnotenia účinnosti NIV, nakoľko ide o nezaslepenú štúdiu fázy 1, ktorá neporovnáva NIV s komparačnou liečbou.

Nepriame porovnanie NIV a ostatných komparátorov (NMA)

Pri NMA 1 (Amzal et al., 2017) [28] aj NMA 2 sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCT. Nie je zrejmé, že by do analýz boli zahrnuté štúdie s nízkou kvalitou, vrátane selektívneho reportovania ich výsledkov. Štúdie v oboch NMA tvoria pre relevantné intervencie spojitú sieť. V oboch NMA boli identifikované modifikátory účinku liečiv (napr. počet a typ predchádzajúcej terapie, prognostické skóre a pod.). V NMA2 DR vykonal kritické posúdenie zahrnutých štúdií na základe NICE hodnotiacich kritérií. Hodnotenie kvality štúdií zahrnutých do NMA2 uvádza Obrázok 9. Metóda randomizácie bola nejasná v celkovo 5 štúdiách, 9 štúdií nebolo zaslepených, čo je hodnotené ako vysoko rizikové.

Obrázok 9: Hodnotenie kvality klinických štúdií zahrnutých do NMA2 na základe NICE odporúčaní



Zdroj: [33]

NMA 1 ako aj NMA 2 nepoužíva naivné porovnania, randomizácia v štúdiách je zachovaná. V oboch NMA nie je jasné použitie metód na minimalizáciu nezrovnalostí a nerovnováhy v distribúcii modifikátorov liečebného účinku medzi štúdiami. NMA 1 poskytuje zdôvodnenie použitia fixného modelu, ktoré je však nedostatočné. NMA 2 použitia typu

modelu nezdôvodňuje. NMA 2 uvádza hodnoty HR pre porovnanie NIV vs. SOR získané fixným modelom. Použitie výlučne modelu fixných efektov v prípade porovnania NIV vs SOR v NMA2 bez relevantného zdôvodnenia považujeme za zdroj neistoty. Porovnali sme základné charakteristiky pacientov v štúdiách RECORD-1 (EVE + placebo) a TARGET (SOR + placebo), nakoľko homogénnosť resp. heterogénnosť je hlavným predpokladom pri voľbe modelu náhodných alebo fixných efektov. Samotná NMA2 uvádza, že štúdia TARGET sa od ostatných štúdií v sieti líšila v predchádzajúcej liečbe pacientov, čo bolo zdrojom významnej heterogenity medzi štúdiami. Do štúdie TARGET boli zahrnutí len pacienti s cytokínovou predchádzajúcou liečbou, zatiaľ čo v ostatných štúdiách boli zahrnutí pacienti po zlyhaní VEGF inhibítorov (EVE, TKI). Podľa NMA2 štúdia TARGET musela byť zahrnutá do tvorby siete, nakoľko tvorila jej nenahraditeľnú časť. Vzhľadom na uvedené NMA 2 upozorňuje, že výsledky o účinnosti majú byť interpretované s opatrnosťou. NIHO považuje vo všeobecnosti model fixných efektov za preferovaný v prípade, ak sú štúdie zahrnuté do NMA homogénne, čo však v NMA2 splnené nebolo. Použitie modelu fixných efektov je vzhľadom na heterogenitu medzi štúdiami spojené s neistotou.

Obe NMA obsahujú graficky znázornenú sieť štúdií s ich popisom a reportujú výsledky jednotlivých štúdií oddelene od výsledkov NMA. NMA 1 zobrazuje výsledky pre všetky liečivá vo vzťahu k sebe navzájom. NMA 2 obsahuje porovnanie výsledkov iba pre NIV vs komparátor a EVE vs komparátor, čo považujeme vzhľadom na kontext a potreby hodnotenia dostatočné. Obe NMA reportujú 95% interval dôveryhodnosti. Analýzy nereportujú hierarchiu intervencií na základe výsledkov. V oboch NMA nebola vykonaná analýza podskupín a nie je jasné, či bola vykonaná meta regresia s vopred špecifikovanými nezávislými premennými. V oboch prípadoch nie je jasne popisovaný vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky. Interpretácia a závery jednotlivých NMA sa zdajú byť v súlade s výsledkami.

NMA2 na posúdenie účinnosti NIV využíva Bayesiasky prístup s použitím HR. Hlavným predpokladom pre spoľahlivosť výsledkov je v tomto prípade zachovanie proporcionality rizík. Predpoklad proporcionality rizík však nebol splnený pre všetky zahrnuté štúdie podieľajúce sa na sieti, čo znižuje spoľahlivosť použitého prístupu a robustnosť následných výsledkov. Konkrétne štúdie nespĺňajúce predpoklad proporcionality rizík NMA2 nezmenšuje.

Sponzorom NMA 1 je Ipsen Pharma SAS. [REDACTED] Konflikt záujmov je nejasný. [1]

Kompletné zhodnotenie vyššie uvedených NMA podľa dotazníka ISPOR je dostupné v prílohe (pozri časť 9.6).

V rámci výzvy č. 1 bol DR vyzvaný na aktualizáciu NMA 2 o najnovšie výsledky štúdie CheckMate 025 (min. dĺžka sledovania 87,7 mesiaca) a prípadne aj o výsledky z iných štúdií v sieti (ak sú dostupné novšie údaje), DR však aktualizovanú NMA 2 nedodal s odôvodnením, že ju nemá k dispozícii. V hodnotení sme akceptovali neaktualizovanú NMA2 s použitím údajov štúdie CheckMate 025 z min. dĺžky sledovania 64 mesiacov, vzhľadom na skutočnosť, že výsledky medzi jednotlivými časmi dátových analýz sa významne nezmenili. Tento postup však nie je v súlade so štandardnou preferenciou NIHO, nakoľko NIHO požaduje porovnanie na základe najnovších dostupných dát.

Externá validita

Klinické skúšanie CheckMate 025

NIHO považuje externú validitu štúdie vo všeobecnosti za dostatočnú, populácia a charakteristiky pacientov v štúdiu CheckMate 025 sú podobné pacientom v slovenskom kontexte. V štúdiu však boli na základe inklúzných kritérií zahrnutí iba pacienti so svetlobunkovým RCC, ktorí mali zároveň výkonnostný stav podľa Karnofského viac ako 70% (=ECOG 0-1) [30]. Na základe DR navrhovaného indikačného obmedzenia (ktoré tieto kritériá nezahŕňa) by mohla byť v slovenskej klinickej praxi NIV liečená širšia skupina pacientov, ako bola v klinickom skúšaní. Prínos pre skupinu pacientov s iným ako svetlobunkovým podtypom RCC nebol preukázaný, keďže títo pacienti neboli zahrnutí v štúdiu CheckMate 025. Na základe mechanizmu účinku nezávislého na mutáciách, EMA pri rozšírení indikácie lieku Opdivo nepovažovala za vhodné obmedzenie indikácie podľa histologického podtypu, berúc do úvahy zriedkavosť iných subtypov RCC. Prínos liečby NIV pre pacientov s iným histologickým podtypom RCC je na základe uvedeného neistý.

Do klinického skúšania neboli zahrnutí pacienti s metastázami v CNS, predchádzajúcou liečbou mTOR inhibítorom, pacienti na liečbe kortikoidmi alebo pacienti s určitými komorbiditami (napr. autoimunitné ochorenie). Títo

pacienti by mohli byť liečení v klinickej praxi a mohli by mať odlišnú odpoveď na liečbu, ako bolo pozorované v štúdií.

Zloženie následnej liečby v štúdií CheckMate 025 nie je totožné so zložením následnej liečby podľa prieskumu DR na Slovensku. Následná liečba v štúdií CheckMate 025 zahŕňala podávanie axitinibu a KAB. Zastúpenie axitinibu a KAB v liečbe RCC na Slovensku predpokladáme žiadne resp. minimálne. Postaveniu uvedených liečiv na Slovensku sa podrobne venuje časť 3.9 a 3.10. Rozdielna následná liečba môže mať vplyv na prenositeľnosť výsledkov štúdie CheckMate 025 na populáciu na Slovensku.

Nepriame porovnanie NIV a ostatných komparátorov (NMA)

NMA 1 (Amzal et al., 2017) [28] ako aj NMA 2 zahŕňajú štúdie u pacientov s pokročilým RCC liečených v 2. a ďalšej línii. Do NMA2 boli zahrnuté klinické štúdie bez ohľadu na druh predchádzajúcej systémovej liečby. Do NMA2 tak boli zahrnuté aj pacienti, ktorých predchádzajúca liečba nie je v súlade s dostupnou prechádzajúcou liečbou na Slovensku. Medzi liečivá predchádzajúcej liečby, ktoré štandardne na Slovensku nie sú dostupné, patrí axitinib, bevacizumab, tivozanib. V štúdií TARGET, ktorá bola súčasťou siete NMA 2 mali všetci pacienti predchádzajúcu liečbu cytokínmi, ktorá už nie je súčasťou klinických odporúčaní (viď časť 3.2.2) a pravdepodobne sa už v klinickej praxi používajú minimálne. Väčšina pacientov zahrnutých do NMA2 mala svetlobunkový podtyp RCC (12 z 13 zahrnutých štúdií malo inklúzne kritérium svetlobunkový podtyp RCC, výnimkou bola len štúdia INTORSECT). Napriek uvedenému považujeme populáciu za relevantnú pre hodnotenie. Validitu NMA sme hodnotili v kontexte porovnania NIV so SOR, obe NMA tieto porovnávané intervencie zahŕňajú. NMA 1 popisuje výsledky iba pre ukazovatele účinnosti (OS a PFS), pričom NMA 2 poskytuje okrem výsledkov pre účinnosť aj výsledky pre komparatívnu bezpečnosť. Obe NMA sa nezaoberali kvalitou života.

Keďže NMA 2 reportuje aj výsledky komparatívnej bezpečnosti a obsahuje novšie údaje z klinického skúšania CheckMate 025 (dáta z mediánovo 72 mesačného sledovania) na rozdiel od NMA 1, uvádzame v hodnotení iba výsledky z NMA 2. [1]

Kompletné zhodnotenie vyššie uvedených NMA podľa dotazníka ISPOR je dostupné v prílohe (pozri časť 9.6).

4.6.2. Prebiehajúce štúdie

Neboli identifikované ďalšie štúdie monoterapie NIV s relevantnými komparátormi v príslušnej indikácii, ktorých výsledky boli v čase hodnotenia nedostupné.

4.6.3. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Závažné AE vo výsledkoch NIHO hodnotenia nie sú uvedené, nakoľko ich DR nereportuje. Navyše, oproti pôvodnému PICO, sú reportované TRAE. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

NIV preukázal prínos voči liečbe EVE a SOR. Prínos voči SUN a PAZ nebol preukázaný, akceptujeme predpoklad obdobnej účinnosti SUN a PAZ ako má EVE.

Pacienti užívajúci NIV dosiahli na základe štúdie CheckMate 025 lepšie výsledky mortality, ako pacienti užívajúci EVE. Pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiaca bol medián prežívania v populácii ITT v ramene NIV 25,8 mesiaca (95 % CI 22,2 – 29,8) a v EVE ramene 19,6 mesiaca (95 % CI 22,2 – 29,8), OS HR = 0,74 (95% CI 0,63 – 0,86, p = 0,0001), rozdiely medzi ramenami sú štatisticky významné. Predĺženie mediánu OS pre NIV oproti EVE je 6,2 mesiaca. Prínos NIV pre OS bol preukázaný vo všetkých časových analýzách. Miera 7-ročného OS v NIV ramene predstavuje 18,0 % a 11,1 % v EVE ramene. Pozorovaný prínos NIV v porovnaní EVE môže byť v populácii ITT podhodnotený z dôvodu možného cross-overu v štúdií CheckMate 025 - časť pacientov v EVE ramene prešla na liečbu NIV. Prínos OS sa pozoroval bez ohľadu na hladinu expresie PD-L1 v nádore.

Priame porovnania NIV a ostatných komparátorov (SUN, PAZ a SOR) pre ukazovateľ OS nie sú k dispozícii. Pre porovnanie NIV voči SOR DR dodal NMA2, kde

[redacted]. Nepriame porovnanie NIV voči [redacted]

DR pre nedostupnosť údajov a priamych alebo nepriamych porovnaní so SUN a PAZ predpokladá v ukazovateli OS porovnateľnú účinnosť týchto liečiv ako má EVE. Predpoklad DR o rovnakej účinnosti bol akceptovaný v rámci hodnotenia 12B po konzultácii s klinickým odborníkom. Predpoklad akceptujeme aj v aktuálnom hodnotení, je však naďalej spojený s neistotou kvôli absencii komparatívnych údajov.

Štúdia CheckMate 025 preukázala podobné mediánové výsledky v investigátorom hodnoteným PFS medzi NIV a EVE (Tabuľka 14). Rozdiely medzi ramenami pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mes. sú štatisticky signifikantné v prospech NIV, HR = 0,84 (95 % CI 0,72 – 0,99; p = 0,0340). Medián PFS v NIV ramene bol 4,2 mesiaca (95 % CI 3,7 – 5,4) a v EVE ramene 4,5 mesiaca (95 % CI 3,7 – 5,5). Prínos NIV z hľadiska PFS bol v štúdiu pozorovaný až oneskorene, po 6 mesiacoch, kde došlo k separácii K-M kriviek, čo by mohlo byť vysvetlené oneskoreným účinkom NIV ako imunoterapie. Miera 5-ročného PFS bola v ramene s NIV 5% a v ramene s EVE 1%. Miera 7-ročného PFS bola v ramene s NIV 4 % a v ramene s EVE 0 %.

Priame porovnania NIV a ostatných komparátorov (SUN, PAZ a SOR) pre ukazovateľ PFS nie sú k dispozícii. NIV dosiahol v porovnaní so SOR na základe výsledkov NMA 2 pri použití modelu fixných efektov PFS HR =

DR pre nedostupnosť údajov a priamych alebo nepriamych porovnaní so SUN a PAZ predpokladá v ukazovateli PFS porovnateľnú účinnosť týchto liečiv ako má EVE. Predpoklad DR o rovnakej účinnosti bol akceptovaný v rámci hodnotenia 12B po konzultácii s klinickým odborníkom. Predpoklad akceptujeme aj v aktuálnom hodnotení, je však naďalej spojený s neistotou kvôli absencii komparatívnych údajov.

Miera objektívnej odpovede (ORR) determinovaná investigátorom bola v štúdiu CheckMate 025 vyššia v ramene s NIV oproti ramenu s EVE vo všetkých časových analýzách. Pri poslednej časovej analýze bola ORR 22,9 % pre NIV a 4,1 % pre EVE, OR = 6,9 (95 % CI 4,0–11,7); p < 0,0001 (Tabuľka 14).

Kvalita života pacientov na NIV, voči pacientom v EVE ramene, bola v štúdiu CheckMate 025 štatisticky významne lepšia na základe FKSI-DRS skórovacieho systému. Klinicky významné zlepšenie symptómov (minimálne o 2 body) nastalo u 55 % pacientov (200/361) v NIV ramene v porovnaní s 37 % (126/343) v EVE ramene (p < 0,001). Pomocou dotazníka EQ-5D bolo zaznamenané zvýšenie kvality života pre pacientov v NIV ramene voči pacientom v EVE ramene, štatisticky signifikantný rozdiel medzi ramenami v prospech NIV však bol zaznamenaný len prostredníctvom VAS. Podiel pacientov s klinicky významným zlepšením v EQ-5D VAS bol 53 % (192/360) v NIV ramene a 39 % (134/343) v EVE ramene (p = 0,0001). Rozdiel indexovej utility bol tiež v prospech NIV ramena, nebol však štatisticky signifikantný (p = 0,07). Dáta týkajúce sa kvality života je potrebné interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie CheckMate 025, klesajúci trend vyplnenia dotazníkov a subjektivnosť tohto ukazovateľa [46].

Porovnanie kvality života NIV vs SOR nie je k dispozícii, NMA 2 ho nezahŕňa.

Celkový bezpečnostný profil vyznieva na základe výsledkov štúdie priaznivo pre NIV oproti liečbe EVE. V štúdiu bol zaznamenaný nižší výskyt nežiaducich udalostí stupňa 3 a 4 spojených s liečbou NIV v porovnaní s EVE (21% vs 37%). Na základe údajov z CheckMate 025 je NIV pacientmi vo všeobecnosti relatívne dobre tolerovaný, do úvahy je potrebné brať odlišný charakter nežiaducich účinkov súvisiacich s imunoterapiou (imunitne podmienené reakcie a infúzne reakcie) [43].

Výsledky mortality a morbidita v populácii ITT štúdie CheckMate 025 považuje NIHO na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé a za štatisticky a klinicky signifikantné. Štúdiu CheckMate 025 NIHO považuje za dostatočne kvalitnú, hoci jej nezaslepený dizajn je zdrojom možného skreslenia subjektívnych ukazovateľov (PFS, kvalita života). Miera skreslenia výsledkov však nie je známa. Prínos NIV štúdia CheckMate 025 preukázala len u pacientov so svetlobunkovým podtypom RCC a u pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-1, prenositeľnosť výsledkov na inú populáciu pacientov je otázna. Zloženie následnej liečby v štúdiu CheckMate 025 nie je totožné so zložením následnej liečby podľa prieskumu DR na Slovensku, NIV tak nemusí dosahovať rovnaké výsledky týkajúce sa účinnosti ako v štúdiu CheckMate 025.

Neistotu vo výsledkoch porovnaní z NMA 2 vytvárajú významné limitácie tejto analýzy ako je variabilita charakteristík pacientov v štúdiách, rôznosť liečby po progresii, rôzny počet a typ predchádzajúcej liečby, vplyv cross-overu a i. Hlavným zdrojom neistoty je reportovanie výsledkov porovnania NIV vs SOR získaných modelom fixných efektov bez relevantného zdôvodnenia tohto prístupu a skutočnosť, že výsledky získane modelom náhodných efektov NMA2 pre NIV vs SOR nereportuje. Nereportovanie výsledkov získaných modelom náhodných efektov považujeme za problematické obzvlášť v kontexte výraznej heterogenity v predchádzajúcej liečbe v štúdiách použitých na porovnanie NIV a SOR. Autori NMA 2 upozorňujú, že výsledky o účinnosti majú byť z tohto dôvodu interpretované s opatrnosťou [33]. Predložené hodnoty získané modelom fixných efektov akceptujeme, hoci ich použitie zvyšuje neistotu uvedených výsledkov. NMA2 na posúdenie účinnosti NIV využíva Bayesiasky prístup s použitím HR. Hlavným predpokladom pre spoľahlivosť výsledkov v tomto prípade je zachovanie proporcionality rizík. Predpoklad proporcionality rizík však nebol splnený pre všetky zahrnuté štúdie podieľajúce sa na sieti, čo znižuje spoľahlivosť použitého prístupu a robustnosť následných výsledkov.

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. Záver o nákladovej efektívnosti

Nivolumab (NIV) pri navrhovanej dôvernej výške úhrady [REDACTED] € pre balenie 1 x 40 mg / 4 ml a [REDACTED] € pre balenie 1 x 100 mg / 10 ml nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od **držiteľa registrácie (DR) dosiahol NIV ICUR:**

- voči everolimu (EVE) vo výške [REDACTED] € / QALY,
 - voči pazopanibu (PAZ) vo výške [REDACTED] € / QALY,
 - voči sunitinibu (SUN) vo výške [REDACTED] € / QALY,
 - voči sorafenibu (SOR) vo výške [REDACTED] € / QALY,
- pričom prahová hodnota (aktualizovaná pre rok 2024) bola 59 928 € / QALY.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje NIV ICUR:

- voči EVE vo výške 66 274 € / QALY,
 - voči PAZ vo výške 60 988 € / QALY,
 - voči SUN vo výške 63 957 € / QALY,
 - voči SOR vo výške 67 418 € / QALY,
- pričom prahová hodnota (aktualizovaná pre rok 2024) bola 59 928 € / QALY.

NIV dosahuje klinický prínos:

- voči EVE [REDACTED] QALY,
- voči PAZ [REDACTED] QALY,
- voči SUN [REDACTED] QALY,
- voči SOR [REDACTED] QALY.

Aby bol NIV nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške [REDACTED] € za balenie 1x10 ml/100 mg a [REDACTED] € za balenie 1x4 ml/40 mg. Táto úhrada predstavuje zľavu [REDACTED] % za balenie 1x10 ml/100 mg a [REDACTED] % za balenie 1x4 ml/40 mg oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a [REDACTED] % zľavu oproti navrhovanej dôvernej úhrade za obe balenia. Potrebná zľava vychádza z porovnania voči SOR.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [REDACTED] % za balenie 1x10 ml/100 mg a nad rámec [REDACTED] % za balenie 1x4 ml/40 mg), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z predpokladaného dlhotrvajúceho benefitu liečby NIV v kvalite života aj po ukončení liečby NIV a z nákladov na zdravotné stavy (náklady na stav po progresii sú nižšie ako náklady na stav pred progresiou ochorenia).

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 (PSM z angl. partition survival model). FEM rozlišuje 3 stavy: s progresiou ochorenia (PD z angl. progressed disease), bez progresie ochorenia (PF z angl. progression free) a smrť. Presuny medzi zdravotnými stavmi sú dané PF a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie CheckMate 025, ktorá porovnávala NIV a EVE pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. Komparátory SOR, PAZ a SUN neboli súčasťou štúdie CheckMate 025. Porovnanie s uvedenými komparátormi je vytvorené pomocou naviazania ich prínosu na príslušnú krivku EVE. Hodnoty HR pre SOR boli získané z NMA 2 (podrobnejšie v časti 4.3). Hodnoty HR = 1 pre SUN a PAZ boli zvolené DR na základe predpokladu o rovnakej účinnosti voči EVE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, PSM model je v onkológii štandardne používaným postupom v ekonomických hodnoteniach. Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory.

Pre agentúru NICE DR predložil Markovov typ FEM. Rozdiely medzi modelmi vyplývajú z odlišnej doby podania (hodnotenie NICE je z roku 2016). Model predložený NICE používal staršie klinické dáta z CheckMate 025 z mediánovej dĺžky sledovania 18 mesiacov. Hodnotením boli rozličné komparátory (v hodnotení NICE axitinib, EVE a BSC (najlepšia podporná liečba, z angl. best supportive care)) [44].

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Počiatočný vek v modeli je nastavený na 62 rokov (prebrané zo štúdie CheckMate 025). Zvolený bol celoživotný časový horizont (38 rokov) a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model pracuje s podielom mužov (75 %) a žien (25 %), v súlade so štúdiou CheckMate 025. Model obsahuje aj informáciu o priemernej hmotnosti pacientov, ktorá však v modeli nie je využívaná vzhľadom na fixné dávkovanie NIV, EVE, SOR, PAZ a SUN bez ohľadu na hmotnosť (v súlade s príslušnými SPC). Základné nastavenie je z perspektívy platcu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia podľa DR **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predložené nastavenia veku a podielu mužov a žien **akceptujeme**, keďže sú v súlade so štúdiou CheckMate 025.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami, nastavenie **akceptujeme**.
- Celoživotný časový horizont **akceptujeme**. V hodnoteniach anglického NICE a škótskeho SMC bol akceptovaný 30-ročný časový horizont [44, 47], český SÚKL považoval 25-ročný časový horizont za primeraný [48]. V hodnotení 12B DR predložil model s 25-ročným časovým horizontom.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Prínos NIV v porovnaní s EVE vychádza z dát štúdie CheckMate 025 pri minimálnom sledovaní 87,7 mesiacov. Porovnanie s komparátormi, ktoré neboli súčasťou štúdie (SUN, PAZ, SOR), je vytvorené pomocou naviazania HR OS a HR PFS hodnôt na krivky EVE, tzn. model obsahuje HR hodnoty týchto komparátorov voči EVE. Prínos voči jednotlivým komparátorm je predpokladaný nasledovne:

- DR predpokladá rovnakú účinnosť SUN a PAZ ako EVE z dôvodu absencie dát potrebných pre relevantné porovnanie. V predloženom modeli bola v OS aj PFS nastavená hodnota HR = 1 pre SUN a PAZ.
- Prínos voči SOR DR predpokladá na základe výsledkov NMA 2 (SOR vs. EVE OS HR = ■ a PFS HR = ■). Uvedené hodnoty boli akceptované v NIHO hodnotení 12B.

AE vstupujúce do modelu vychádzajú z výsledkov klinického skúšania CheckMate 025 pre NIV a EVE [30], z výsledkov štúdie TARGET pre SOR [49], z výsledkov klinického skúšania SUN vs interferón alfa [50] pre SUN a SPC lieku Votrient pre PAZ [14]. DR v modeli berie do úvahy AE stupňa 3 a viac, s výskytom viac ako 5% aspoň v jednom liečebnom ramene. Ak AE spĺňala kritériá pre zaradenie, potom bol výskyt AE zahrnutý do modelu u každého komparátora, ak bol uvedený v literatúre.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** použitie údajov o účinnosti NIV a EVE podľa štúdie CheckMate 025 pri minimálnom sledovaní 87,7 mesiacov. Tieto dáta považujeme za dostatočne zrelé na projektovanie dlhodobého prínosu. Novší data cut-off zásadne nezmenil výsledky klinickej štúdie CheckMate 025. Zároveň upozorňujeme, že použitie údajov z CheckMate 025 môže viesť k skresleniu (vzhľadom k využitiu ITT štatistického prístupu) v neprospech NIV z dôvodu umožnenia cross-overu z EVE ramena do NIV ramena. Miera skreslenia výsledkov v dôsledku cross-overu nie je známa. Z hľadiska výsledku nákladovej efektívnosti ide o pozitívnu neistotu, keďže prínos NIV voči EVE môže byť vyšší, ako uvádzajú reportované výsledky ITT analýzy.
- **Akceptujeme** predpoklad rovnakej účinnosti SUN, PAZ a EVE v ukazovateľoch OS a PFS vyjadrený prostredníctvom hodnoty HR = 1 voči EVE. Predpoklad o rovnakej účinnosti bol akceptovaný na základe konzultácie s klinickým odborníkom pre hodnotenie 12B.
- **Neakceptujeme** hodnoty HR použité pre naviazanie SOR na EVE pri PFS a OS. Hodnotu HR v porovnaní SOR voči EVE nastavujeme na hodnotu rovnú 1 pre ukazovateľ OS aj PFS.
 - V rámci NMA2 DR vykonal aj porovnanie EVE voči SOR, kde EVE [REDACTED] (podrobnejšie v časti 4.3.1, Tabuľka 12).
 - V NIHO hodnotení 12B bol [REDACTED]. Uvedená zmena spôsobila zvýšenie ICUR voči SOR o 20,5-tisíc €/QALY.
 - [REDACTED], podrobnejšie v časti 4.3.2, Tabuľka 15. Vzhľadom na diskusiu v časti 4.6.1 preferujeme výsledky získané modelom náhodných efektov. Prínos EVE voči SOR neakceptujeme napriek skutočnosti, že v hodnotení 12B bol prínos EVE voči SOR akceptovaný, nakoľko hodnota HR získaná modelom náhodných efektov [REDACTED]. Uvedená zmena spôsobila zníženie ICUR voči SOR o 4-tisíc €/QALY.
 - DR do NMA2 nezpracoval výsledky najnovšieho cut-offu dát štúdie CheckMate 025 (min. dĺžka sledovanie 87,7 mesiacov). Vzhľadom na zrelosť dát predchádzajúceho cut-offu štúdie CheckMate 025 nepredpokladáme výrazný vplyv novších dát na výsledky NMA2 týkajúce sa HR hodnôt a ich štatistickej signifikancie.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

V základnom scenári DR modeluje krivky OS pre EVE a NIV prostredníctvom závislého modelovania. Odvoláva sa pri tom na odporúčaný postup v metodickom dokumente NICE TSD 14 [51]. DR pri voľbe závislého modelovania vychádza z predpokladu zachovania proporcionality rizík pre ukazovateľ OS. Celkové prežívanie NIV je modelované podľa rovnakého predpisu funkcie a s rovnakými parametrami ako krivka OS EVE, pričom pri NIV sa využíva dodatočný koeficient účinnosti. Predpisy funkcií pre OS NIV a EVE sa tak líšia práve zmieneným koeficientom. DR preukazuje proporcionality nasledovne:

- log-kumulatívna krivka rizík a log-kumulatívna krivka pravdepodobnosti prežitia sú vo väčšinej časti priebehu paralelné,
- Schoenfeldove reziduály nepreukazujú výraznú časovú zmenu,
- Grambsch a Therneau korelačný test dosiahol hodnotu $p = 0,131$, čo indikuje proporcionality rizík.

Na základe dobrého vizuálneho fitu a AIC/BIC hodnôt DR zvolil log-logistickú funkciu pre obe krivky – EVE a NIV. Podľa DR táto funkcia reprezentuje jeden z najkonzervatívnejších modelov, čo sa týka prínosu NIV. Tiež uvádza, že vzhľadom na zrelosť vstupných dát týkajúcich sa OS má výber krivky obmedzený vplyv na výsledky FEM. Okrem základných funkcií DR vo FEM umožňuje modelovanie OS aj prostredníctvom spline funkcií.

Prehľad hodnôt AIC a BIC pre jednotlivé funkcie závislého modelovania OS uvádza Tabuľka 20.

Funkcie závislého modelovania pre OS a KM-dáta v ramene NIV v základnom scenári podľa DR zobrazuje Obrázok 11. Zobrazených je 5 funkcií s najnižšími hodnotami AIC/BIC.

Funkcie závislého modelovania pre OS a KM-dáta v ramene EVE v základnom scenári podľa DR zobrazuje Obrázok 12. Zobrazených je 5 funkcií s najnižšími hodnotami AIC/BIC.

FEM má zapracovanú limitáciu mortalitou všeobecnej populácie. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou podľa ŠUSR z roku 2022 so zohľadnením pomeru mužov a žien. Limitácia je zakomponovaná spôsobom, v ktorom sa z dvoch rizík, a to podľa extrapolovanej krivky a rizika zo všeobecnej mortality, aplikuje vyššie riziko v každom cykle modelovania.

Krivky prežívania pre ostatné komparátory (SOR, SUN, PAZ) vychádzajú z krivky OS pre EVE a sú naviazané príslušným HR. Pre SUN, PAZ je HR = 1 (predpoklad DR o rovnakej účinnosti), pre SOR HR = ■ (NMA2).

Modelovaný priebeh OS kriviek podľa základného scenára DR doplnený o zobrazenie slovenskej všeobecnej mortality zobrazuje Obrázok 10. Na grafe nie sú zvlášť zobrazené krivky SUN a PAZ, keďže majú rovnaký priebeh ako EVE.

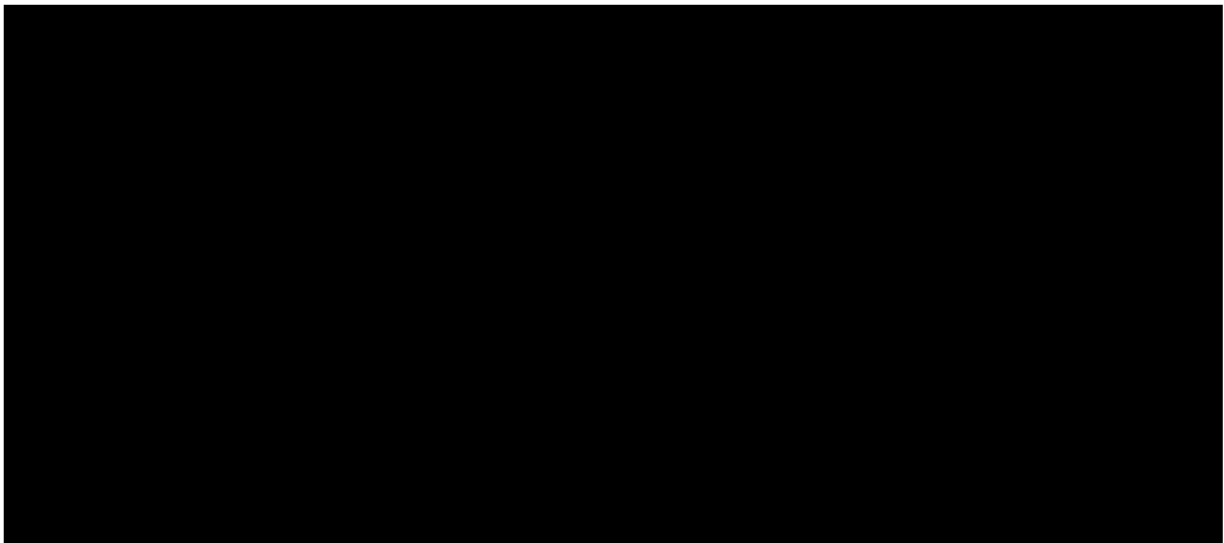
Tabuľka 20: Prehľad AIC/BIC pre OS – funkcie pri **závislom** modelovaní

Poradie*	Funkcia	AIC	BIC
■	Log-logistic	■	■
■	Spline 2-knots normal	■	■
■	Spline 1-knot odds	■	■
■	Spline 2-knots odds	■	■
■	Spline 2-knots hazard	■	■
■	Spline 1-knot normal	■	■
■	Generalized Gamma	■	■
■	Log-normal	■	■
■	Spline 1-knot hazard	■	■
■	Gompertz	■	■
■	Weibull	■	■
■	Exponential	■	■
■	Gamma	■	■

*poradie určené DR

Zdroj:[12]

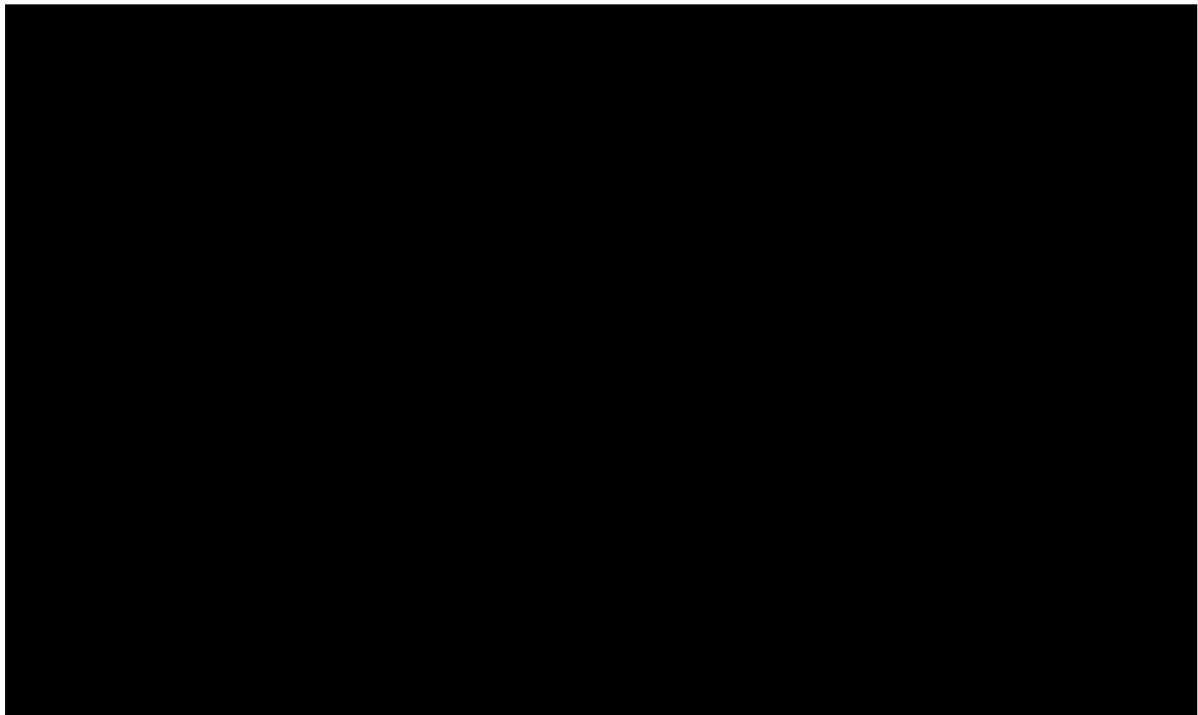
Obrázok 10: Krivky OS pre NIV, EVE a SOR v základnom scenári DR (závislé modelovanie NIV a EVE), doplnené o krivku SK všeobecnej mortality



*zobrazené krivky pre NIV EVE a SOR nemajú zapracovanú limitáciu všeobecnou mortalitou

Zdroj: [NIHO spracovanie FEM]

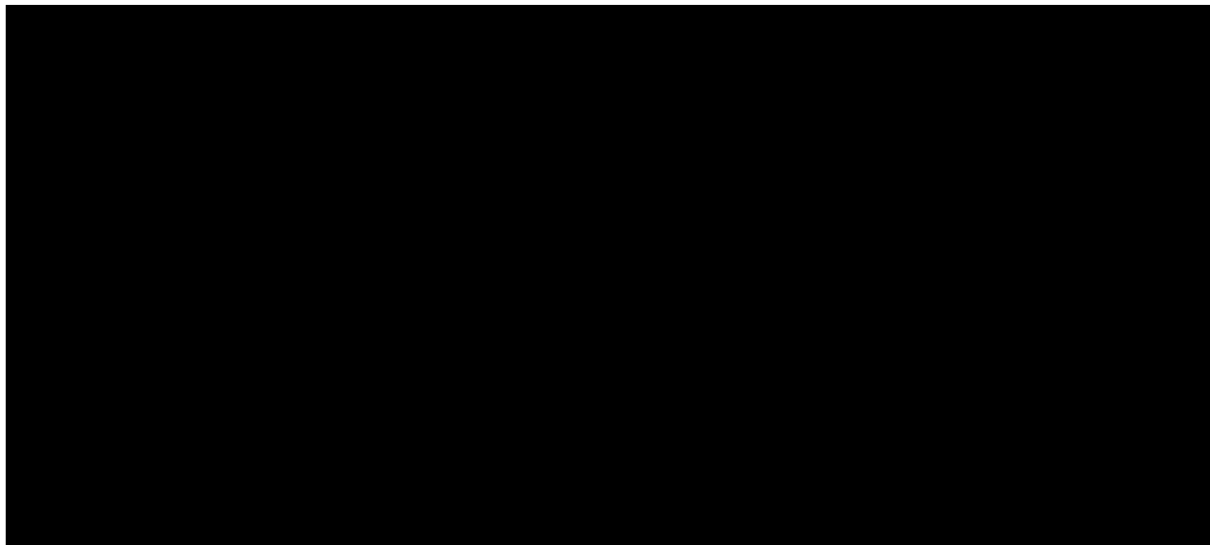
Obrázok 11: Funkcie OS a KM-dáta v ramene NIV (závislé modelovanie) v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC, doplnené o krivku SK všeobecnej mortality



*zobrazené krivky pre NIV nemajú zapracovanú limitáciu všeobecnou mortalitou

Zdroj: [NIHO spracovanie FEM]

Obrázok 12: Funkcie OS a KM-dáta v ramene EVE (závislé modelovanie) v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC



*zobrazené krivky pre EVE nemajú zapracovanú limitáciu všeobecnou mortalitou

Zdroj: [NIHO spracovanie FEM]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme modelovanie OS pre NIV a EVE s použitím závislého modelu s log-logistickou funkciou. **Akceptujeme** modelovanie OS pre komparátory SOR, SUN a PAZ naviazaním cez HR na krivku EVE. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** metódu závislého modelovania pre NIV a EVE. DR pre aktuálne hodnotenie (57/2024) používa odlišnú metódu modelovania v porovnaní s hodnotením 12B (naviazanie cez HR v staršom podaní, závislé modelovanie v novšom podaní). DR v aktuálnom podaní použil závislé modelovanie krivky OS, pričom sa odkazuje na NICE TSD 14 dokument, podľa ktorého NIHO v predošlom hodnotení (12B/2022) argumentovalo oddelené modelovanie. Máme za to, že DR v aktuálnom podaní postupoval v súlade s jednou možnou interpretáciou odporúčaní z NICE TSD 14 [51]. ERG použila tiež rôznu interpretáciu toho istého dokumentu v rôznych hodnoteniach. Spôsob modelovania OS akceptujeme, diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:
 - DR preukázal zachovanie proporcionality rizík, čo je hlavným predpokladom pre použitie závislého modelovania.
 - Závislé modelovanie OS je v prípade aktuálneho hodnotenia veľmi podobné nezávislému, bez významného dopadu na ICUR.
 - Samotná komisia v NICE je ochotná prijať závislé modelovanie oproti oddelenému modelovaniu napriek prístupnosti individualizovaných patientskych dát [52, 53].
 - Pri externej kontrole s KM-dátami štúdie CheckMate 025 (pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov) dosahuje FEM v nastavení podľa DR hodnoty bližšie hodnotám podľa KM-dát než by dosahovalo nezávislé modelovanie. Porovnanie uvádza Tabuľka 21.
- **Akceptujeme** výber log-logistickej funkcie pri závislom modelovaní OS pre NIV a EVE. Log-logistická funkcia má najnižšie hodnoty AIC/BIC, vykazuje dobrý vizuálny fit ku KM-dátam a v porovnaní s ostatnými 4 funkciami s najnižšími hodnotami AIC/BIC je nastavenie pomocou log-logistickej funkcie najkonzervatívnejšie. Vzhľadom na podobný priebeh kriviek by prípadná zmena funkcie mala zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** spôsob zapracovania limitácie mortality pomocou mortality všeobecnej populácie.
- **Akceptujeme** naviazanie kriviek OS SOR, PAZ a SUN na krivku OS EVE prostredníctvom HR. V prípade SOR sme mali možnosť, vzhľadom na dostupnosť hodnôt HR NIV vs. SOR z NMA2, naviazať krivku OS SOR priamo na NIV, ponechali sme však naviazanie podľa DR. Zohľadnili sme nasledujúce skutočnosti:
 - Preskúmali sme scenár, kedy by bola krivka OS pre SOR naviazaná na OS krivku NIV. Uvedené nastavenie spôsobilo zvýšenie ICUR voči SOR o 11-tisíc €/QALY. Nami preferované nastavenie,

kedy je krivka OS SOR naviazaná na EVE krivku cez HR SOR vs. EVE = 1, považujeme za konzervatívnejšie nastavenie (zvýšenie ICUR voči SOR o 20,5-tisíc €/QALY, viac v časti 5.2.3).

- Naviazanie OS krivky pre SUN a PAZ priamo na krivku OS NIV by nebolo možné, vzhľadom na nedostupnosť príslušných HR hodnôt. Pre konzistentnosť preferujeme nastavenie, kedy sú OS krivky SUN, PAZ a SOR naviazané rovnako – na EVE krivku OS, nakoľko sa jedná o liečivá s podobným mechanizmom účinku.
- Preferujeme naviazanie SOR, PAZ a SUN na EVE, z dôvodu príbuznejšieho mechanizmu účinku v porovnaní s imunoterapiou NIV. Mechanizmus účinku podmieňuje tvar krivky OS a vzhľadom na príbuznejší mechanizmus účinku PAZ, SUN, SOR a EVE predpokladáme, že priebeh ich kriviek bude porovnateľnejší ako v porovnaní s NIV krivkou.

Tabuľka 21: Porovnanie 7-ročného OS v nastavení podľa DR (závislé modelovanie) a nezávislého modelovania voči výsledkom zo štúdie CheckMate 025 pri min. dĺžke sledovania 87,7 mesiacov

	Závislé modelovanie (log-logistická funkcia) - nastavenie DR	Nezávislé modelovanie (log-logistická funkcia)	KM-dáta CheckMate 025
NIV 7-ročné OS	■	■	18 %
EVE 7-ročné OS	■	■	11,1 %

Zdroj: [FEM]

Prežívanie bez progresie

V základnom scenári DR modeluje krivku prežívania bez progresie separátne pre obe ramená – NIV a EVE pomocou spline 2-knots odds modelu. Pre PFS DR nepoužíva závislé modelovanie, nakoľko nie je dodržaná proporcionalita rizík. DR odôvodňuje výber funkcie najnižšou hodnotou AIC/BIC v prípade EVE a aj NIV. AIC a BIC pre EVE a NIV rameno sumarizuje Tabuľka 22. Pre ostatné komparátory sú PFS krivky odvodené od PFS krivky pre EVE pomocou príslušajúcich HR (PAZ, SUN HR = 1, SOR HR = ■).

Funkcie pre PFS a KM-dáta v ramene NIV v základnom scenári podľa DR zobrazuje Obrázok 13. Funkcie pre PFS a KM-dáta v ramene EVE v základnom scenári podľa DR zobrazuje Obrázok 14. Zobrazených je 5 funkcií s najnižšími hodnotami AIC/BIC. Modelovanie PFS v oboch ramenách a porovnanie s príslušnými KM-dátami podľa DR zobrazuje Obrázok 15.

Tabuľka 22: Prehľad hodnôt AIC a BIC v ukazovateli PFS

Funkcia	NIV		EVE	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Spline 2-knots odds	■	■	■	■
Spline 2-knots hazard	■	■	■	■
Spline 1-knot odds	■	■	■	■
Spline 1-knot normal	■	■	■	■
Spline 2-knots normal	■	■	■	■
Spline 1-knot hazard	■	■	■	■
Generalized Gamma	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■
Gama	■	■	■	■
Exponential	■	■	■	■

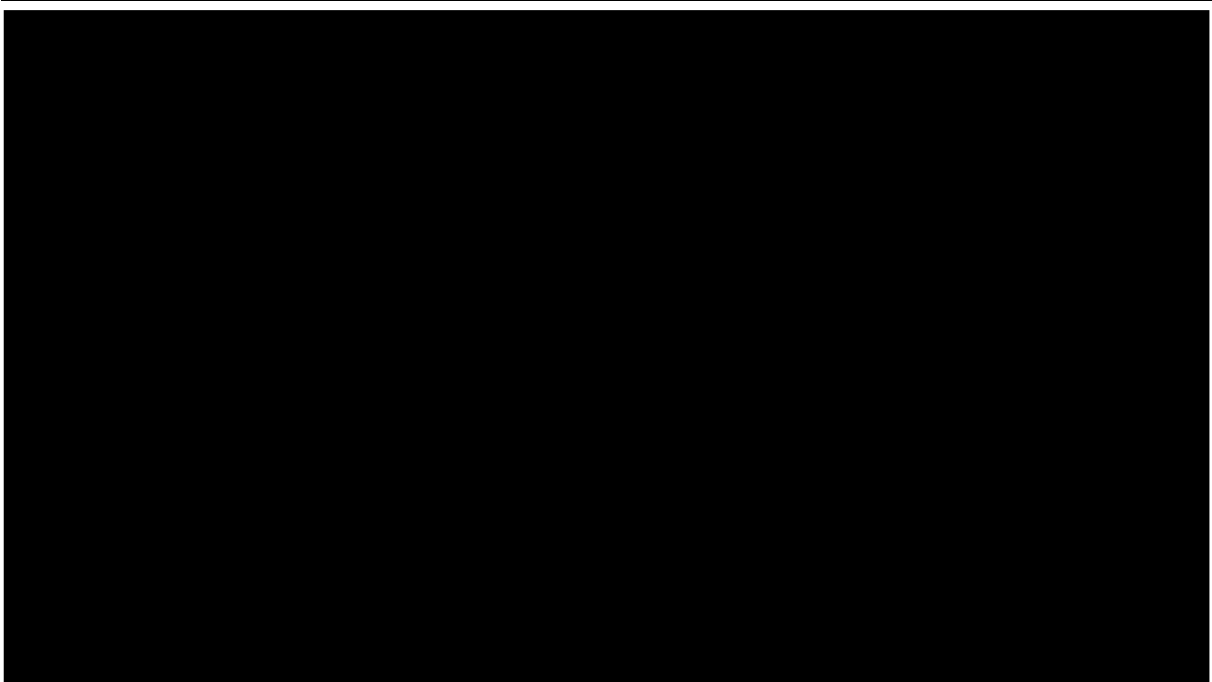
Zdroj:[12]

Obrázok 13: Funkcie PFS a KM-dáta v ramene NIV v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC



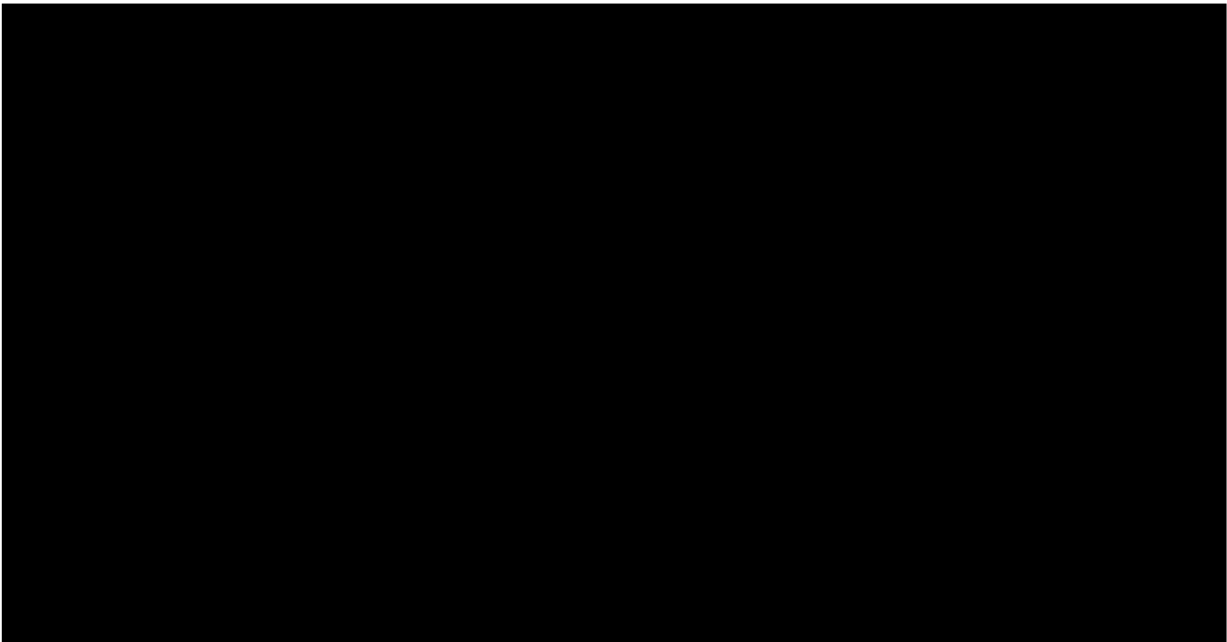
Zdroj: [NIHO spracovanie FEM]

Obrázok 14: Funkcie PFS a KM-dáta v ramene EVE v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC



Zdroj: [NIHO spracovanie FEM]

Obrázok 15: Modelovanie PFS v NIV a EVE ramene podľa nastavenia DR v porovnaní s príslušnými KM-dátami



Zdroj: [NIHO spracovanie FEM]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber spline 2-knots odds funkcie pre nezávislé modelovanie NIV a EVE **akceptujeme**, súhlasíme s odôvodnením DR. Bližšiu diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** nezávislý spôsob modelovania, kedy sú krivky pre NIV a EVE modelované separátne, nakoľko pre ukazovateľ PFS je porušený predpoklad proporcionality rizík. Porušenie predpokladu proporcionality rizík znázorňuje Obrázok 15.
- **Akceptujeme** výber spline 2-knots odds funkcie pre NIV a EVE. V hodnotení 12B NIHO preferovalo použitie generalised gamma funkcie. Spline funkcie neboli v žiadosti pre hodnotenie 12B predložené. Vizuálnou inšpekciou sme pri súčasnom hodnotení dospeli k záveru, že spline 2-knots odds funkcia vykazuje, v porovnaní s generalised gamma funkciou, lepší fit. Výber generalised gamma funkcie by mal zanedbateľný vplyv na hodnotu ICUR v porovnaní s spline 2-knots odds funkciou.
- **Akceptujeme** naviazanie kriviek PFS SOR, PAZ a SUN na krivku PFS EVE prostredníctvom HR. V prípade SOR sme mali možnosť, vzhľadom na dostupnosť hodnôt HR NIV vs. SOR z NMA2, naviazať krivku PFS SOR priamo na NIV, ponechali sme však naviazanie podľa DR. Podrobnejšie problematiku naviazania SOR, PAZ a SUN na EVE/NIV rozoberáme v predchádzajúcej časti venujúcej sa celkovému prežívaniu. Hodnotu HR PFS SOR vs. EVE sme nastavili na hodnotu 1, uvedená zmena je podrobne diskutovaná v časti 5.2.3.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

NICE, SMC a SUKL sa v ich hodnoteniach k vyprchaniu prínosu nevyjadrujú. Nastavenie akceptujeme vzhľadom na zrelosť dát.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR vo FEM využíva hodnoty utilít pre jednotlivé stavy zistené v štúdiu CheckMate 025 prostredníctvom dotazníka EQ-5D 3L pri 7-ročnom sledovaní (Tabuľka 23). Hodnoty sú závislé od užívanej liečby – vyššie hodnoty utilít DR používa v ramene NIV v oboch zdravotných stavoch v porovnaní s pacientami na komparačnej liečbe.

V predložennom FEM podľa DR pacienti zotrúvajú na liečbe NIV a EVE podľa krivky TTD vychádzajúcej zo štúdie CheckMate 025, nie do progresie ochorenia. V prípade ostatných komparátorov zostáva pacient na liečbe do progresie ochorenia. V nastavení podľa DR je pacientovi na liečbe, u ktorého nastala progresia ochorenia, ale zotrúva ďalej na liečbe, pripisovaná hodnota utility pre zdravotný stav PF. Utilita pre zdravotný stav PD je pacientovi pridelená až po ukončení liečby, t.j. pacienti po progresii, ktorí zostávajú na liečbe EVE a NIV, majú rovnakú kvalitu života ako pred progresiou. V prípade komparátorov SUN, PAZ a SOR pacient ukončuje liečbu pri progresii ochorenia. Pre všetky komparátory v modeli DR predpokladá rovnakú utilitu v rámci zdravotných stavov, ktorá vychádza z utilít v ramene EVE.

DR vo FER uvádza, že hodnota kvality života získaná zo štúdie CheckMate 025 pre stav PF v NIV ramene (■) je vyššia ako hodnota utility prislúchajúca všeobecnej populácii v rovnakom veku (■). Hodnota utility ■ pre 62-ročného človeka (počiatkový vek vo FEM) bola vypočítaná metodikou podľa publikácie 2010 Ara a Brazier, pričom zohľadňuje percentuálne zastúpenie mužov a žien [54]. Z dôvodu vysokých hodnôt utilít získaných zo štúdie CheckMate 025 DR pomerne znížil hodnoty utilít pre všetky zdravotné stavy vynásobením koeficientom ■, ktorý získal ako podiel ■/■.

DR vo FEM zohľadňuje aj zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa publikácie 2010 Ara a Brazier [54]. Kvalita života pacientov klesá aj v prípade výskytu AE, pričom hodnoty disutilít DR vo väčšine odvodil z NICE hodnotenia liečiva PAZ (TA215) v indikácii pokročilého RCC v 1. línii liečby [55]. Zníženie kvality života v dôsledku výskytu AE je aplikované jednorazovo v prvom cykle FEM vo všetkých ramenách. Hodnoty disutilít prislúchajúce AE sumarizuje Tabuľka 24. Výskyt AE použitých vo FEM sumarizuje Obrázok 16

Tabuľka 23: Zdravotný stav s príslušnou hodnotou utility pre NIV a ostatné komparátory

Zdravotný stav	Hodnota utility - NIV	Hodnota utility pre ostatné komparátory
Bez progresie (PF)	■	■
Progresia ochorenia (PD)	■	■

*hodnota zo štúdie CheckMate025 po 7 rokoch sledovania/pomerne znížená hodnota koeficientom ■, hodnoty použité vo FEM sú vyznačené hrubým písmom

Zdroj: [12]

Tabuľka 24: Utility pre AE

AE	Disutilita	Zdroj
Anémia	-0,081	[56]
Asténia	-0,102	[56]
Hnačka	-0,007	[56]
Hypertenzia	-0,028	[56]
Hypertriglyceridémia	-0,007	Rovnako ako hnačka, minimálna hodnota spomedzi uvažovaných hodnôt
Neutropénia	-0,163	[57]
Syndróm ruky-nohy / kožná reakcia ruky-nohy	-0,025	[56]
Trombocytopénia	-0,108	[57]
Únava	-0,102	[55]

Zdroj: [12]

Obrázok 16: Výskyt AE použitých vo FEM

	Nivolumab	Everolimus	Pazopanib	Sunitinib	Sorafenib
Anémia	1,7% (7/406)	7,8% (31/397)	-	3,5% (155/4371)	2,7% (12/451)
Asténia	-	-	1,8% (21/1149)	6,2% (273/4371)	-
Hnačka	1,2% (5/406)	1,3% (5/397)	5,8% (67/1149)	4,6% (202/4371)	2,4% (11/451)
Hypertenzia	-	-	10,1% (116/1149)	5,1% (223/4371)	3,5% (16/451)
Hypertriglyceridémia	0% (0/406)	5,0% (20/397)	-	-	-
Neutropénia	-	-	2,1% (24/1149)	6,1% (266/4371)	-
Syndróm ruky-nohy / Kožná reakcia ruky-nohy	-	-	3,4% (39/1149)	6,1% (266/4371)	5,5% (25/451)
Trombocytopenia	-	-	1,3% (15/1149)	7,8% (339/4371)	-
Únava	2,5% (10/406)	2,8% (11/397)	5,7% (66/1149)	7,9% (345/4371)	4,9% (22/451)
Zdroj	štúdia CA-209-025 (Motzer RJ, Escudier B et al., 2015)	štúdia CA-209-025 (Motzer RJ, Escudier B et al., 2015)	SPC Votrient	Gore ME, Szczylík C et al., 2009	štúdia Target (Escudier B, Eisen T et al., 2007)

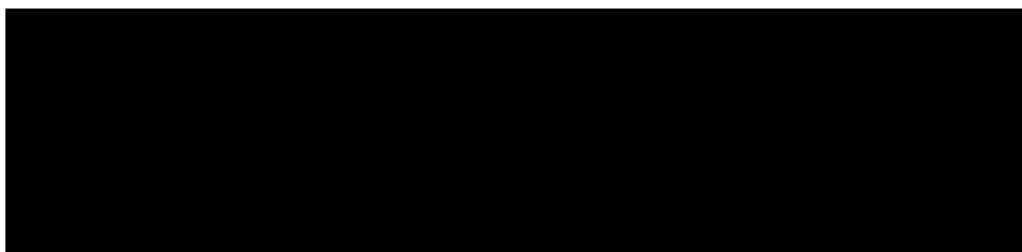
Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenia týkajúce sa kvality života, hoci sú spojené s neistotou. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** rôznu kvalitu života pacientov v stave PF v závislosti od príslušnosti k liečebnému ramenu.
 - Na základe výsledkov týkajúcich sa kvality života v štúdiu CheckMate 025 dosahovali pacienti v NIV ramene vyššiu kvalitu života v porovnaní s pacientami v EVE ramene (bližšie v podkapitole 4.3.3). Berúc do úvahy výsledky pre ukazovateľ PFS, kedy pacienti v NIV ramene zotrvali dlhšie v stave bez progresie, ktorý je asociovaný s vyššou kvalitou života, je uvedené zistenie o kvalite života prirodzené. Prínos NIV v ukazovateli PFS je započítaný prostredníctvom dlhšieho zotrvania v stave PF a nemal by byť zahrnutý aj do kvality života, nakoľko by sa jednalo o dvojité započítanie prínosu NIV pre ukazovateľ PFS. Použitie rôznych utilít v PF/PD stave pre NIV a EVE rameno (resp. ostatné komparátory) je opodstatnené len v prípade, ak NIV prináša pacientom aj inú formu prínosu v kvalite života než je predĺženie prežívania bez progresie alebo zníženie frekvencií AE, čo zachytávajú príslušné disutility.
 - V žiadosti o súčinnosť č. 1 sme požiadali DR o dodanie analýzy, ktorá preukazuje efekt NIV na kvalitu života nad rámec prínosu v dosahovaní PFS. DR v odpovedi dodal dáta potvrdzujúce štatistickú signifikanciu rozdielu v kvalite života v závislosti od príslušnosti k liečebnému ramenu – t.j. príslušnosť k liečebnému ramenu má štatisticky signifikantný vplyv na kvalitu života (Obrázok 17).
 - Hodnoty utilít akceptované agentúrou NICE a SMC (Scottish Medicines Consortium, 2017) v stave pred progresiou tiež predpokladajú vyššiu kvalitu života u pacientov v NIV ramene v porovnaní s pacientami v EVE ramene (Tabuľka 25).

Obrázok 17: Hodnoty utilít s ich vzájomným porovnaním medzi ramenami



Zdroj: [odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č.1]

Tabuľka 25: Hodnoty utilít akceptované agentúrami NICE a SMC

Zdravotný stav	Hodnota utility - NIV	Hodnota utility pre ostatné komparátory
Bez progresie (PF)	0,80	0,76
Progresia ochorenia (PD)	0,73	0,70

Zdroj: [1]

- **Akceptujeme**, že v stave PF v NIV ramene DR predpokladá rovnakú kvalitu života ako má všeobecná populácia, čo však vzhľadom na prítomnosť onkologického ochorenia nemusí zodpovedať realite.
- **Akceptujeme** zapracovanie poklesu utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku implementované do FEM na základe publikácie Ara and Brazier (2010), nakoľko je v súlade s NIHO postupmi.
- **S neistotou akceptujeme** predpokladaný dlhotrvajúci benefit liečby NIV v kvalite života aj po ukončení liečby NIV (t.j. použitie vyšších utilít v ramene NIV v stave PD v rámci celoživotného horizontu).
 - DR v modeli predpokladá, že aj po ukončení liečby (utilita PD) majú pacienti liečení NIV trvalo vyššiu kvalitu života než pacienti liečení komparátormi, čo považujeme z dlhodobého hľadiska za otázne. Podľa klinických expertov konzultovaných NICE môže existovať prínos liečby NIV po progresii v porovnaní s komparátormi kvôli nežiaducim účinkom, ktoré sú spojené s liečbou EVE alebo TKI, a ktorých odznenie vyžaduje určitý čas. Zároveň aj mechanizmus účinku NIV, ktorý je založený na imunitnej odpovedi, naznačuje prínos po progresii ochorenia aj po ukončení liečby. Tento prínos v podobe vyššej kvality života by však podľa expertov trval iba krátky čas. NICE v hodnotení vyjadril znepokojenie nad predpokladom kontinuálneho prínosu NIV v kvalite života po ukončení liečby [18, str. 15]. Aplikovanie predpokladu o vyššej kvalite života v NIV ramene na celoživotný časový horizont (38 rokov) je otázne aj podľa názoru NIHO, nakoľko DR má k dispozícii dáta zo štúdie CheckMate 025 iba s ≥ 7 ročným sledovaním,
 - V žiadosti o súčinnosť č. 1 NIHO sme požiadali o predloženie dát, na základe ktorých DR predpokladá dlhotrvajúci benefit liečby NIV v kvalite života aj po ukončení liečby NIV, t.j. ktoré odôvodňujú použitie vyšších utilít v ramene NIV v stave PD v rámci celoživotného horizontu. DR v odpovedi na súčinnosť č. 1 nepredložil adekvátnu argumentáciu, ktorá by opodstatňovala použitie vyšších utilít v PD stave v NIV ramene v celoživotnom horizonte.
 - Napriek uvedenému nastavenie podľa DR akceptujeme, nakoľko použitie rovnakých utilít v oboch ramenách by nebralo do úvahy ani krátkodobu vyššiu kvalitu života spojenú s NIV po progresii ochorenia. FEM neumožňuje jednoduché zapracovanie len dočasne vyšších utilít v NIV ramene po ukončení liečby. NICE dlhodobý prínos v kvalite života u pacientov v NIV ramene akceptoval (44). Potenciálna zmena nastavenia by mala vysoký dopad na ICUR. V prípade, ak by sme nastavili rovnakú kvalitu života v stave PD v oboch ramenách na hodnotu ■ (priemer hodnôt ■ a ■), ICUR by sa zvýšil:
 - voči EVE o 6,5-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 5,7-tisíc €/QALY
 - voči SOR o skoro 2-tisíc €/QALY
 - voči SUN o skoro 5,7-tisíc €/QALY
 - Vykonali sme analýzu scenára, kedy sme rovnakú kvalitu života v stave PD v oboch ramenách vo výške ■ nastavili vo FEM podľa NIHO. ICUR by sa zvýšil:
 - voči EVE o 7,3-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 6,7-tisíc €/QALY
 - voči SOR o skoro 7,4-tisíc €/QALY
 - voči SUN o skoro 6,7-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** postup DR, kedy je pacientom v NIV a EVE ramene pripisovaná kvalita života nie podľa stavu progresie, ale podľa zotrvania na liečbe. DR v tomto nastavení vychádza z predpokladu, že pacient môže v súlade s SPC zotrvať na liečbe EVE a NIV, kým je pozorovaný klinický prínos, ktorý je asociovaný s vyššou kvalitou života.
- **Akceptujeme** zdroje použité pre zastúpenie AE a hodnoty disutilít použité vo FEM pre jednotlivé AE.

5.2.6. Náklady

Čas do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD)

V predloženom FEM podľa DR pacienti zotrávajú na liečbe NIV a EVE podľa krivky TTD vychádzajúcej zo štúdie CheckMate 025, nie do progresie ochorenia. V prípade ostatných komparátorov zostáva pacient na liečbe do progresie ochorenia. Podiel pacientov zotrávajúcich na liečbe podľa TTD krivky (s príslušnými KM-dátami) v porovnaní s podielom pacientov v PF stave porovnáva Obrázok 18. Funkcie TTD krivky a TTD KM-dáta v ramene EVE a NIV v základom scenári podľa DR znázorňuje Obrázok 19 a Obrázok 20.

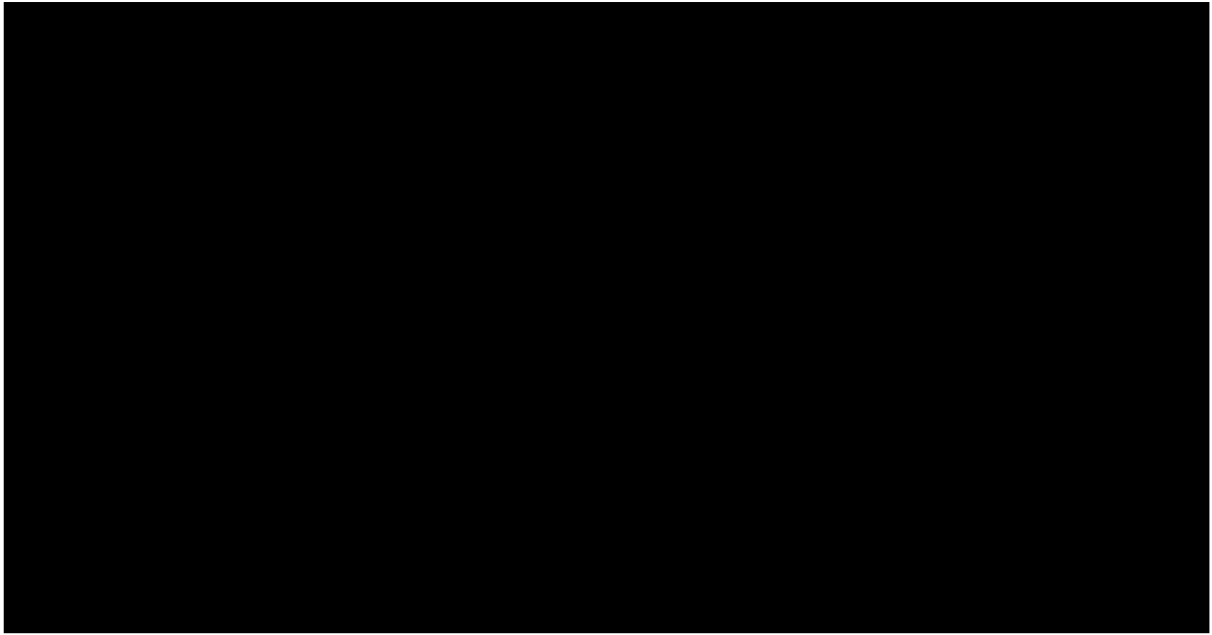
Znázornené sú funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC. Na odvodenie TTD krivky pre NIV a EVE rameno používa DR nezávislé modelovanie – pre každé rameno modeluje krivku separátne pomocou Spline 2-knots hazard modelu, napriek dodržaniu proporcionality rizík. DR spôsob nezávislého modelovania odôvodnil krížením TTD krivky s PFS krivkou v prípade EVE a vyššou strmostou TTD krivky v porovnaní s PFS krivkou v prípade NIV. DR uvádza, že v prípade EVE ramena vybral funkciu s najnižšou hodnotou AIC/BIC. V prípade NIV ramena ide o funkciu s druhými najnižšími hodnotami AIC/BIC. Kompletný prehľad hodnôt AIC a BIC pre EVE a NIV rameno uvádzajú Tabuľka 26.

Tabuľka 26: Prehľad hodnôt AIC a BIC pre TTD

Funkcia	NIV		EVE	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Spline 2-knots normal	■	■	■	■
Spline 2-knots hazard	■	■	■	■
Spline 1-knot hazard	■	■	■	■
Spline 1-knot normal	■	■	■	■
Generalized Gamma	■	■	■	■
Spline 1-knot odds	■	■	■	■
Spline 2-knots odds	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■
Exponential	■	■	■	■

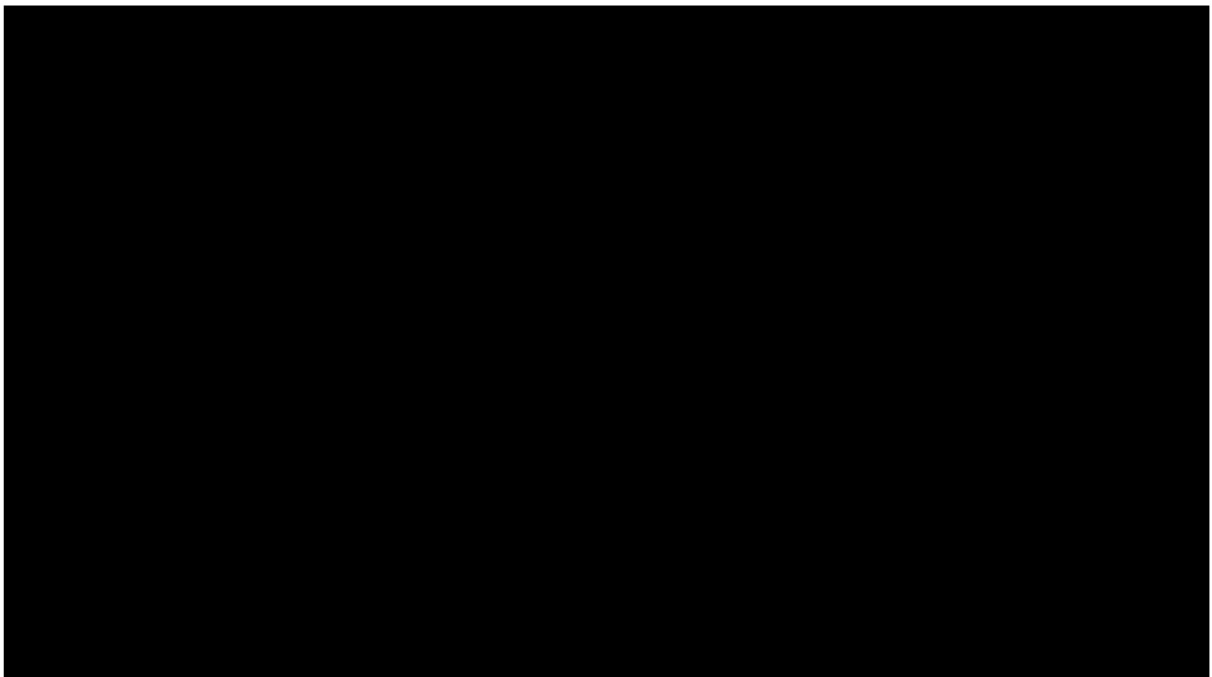
Zdroj:[12]

Obrázok 18: Porovnanie podielu pacientov na liečbe s podielom pacientov v PFS stave (NIV a EVE)



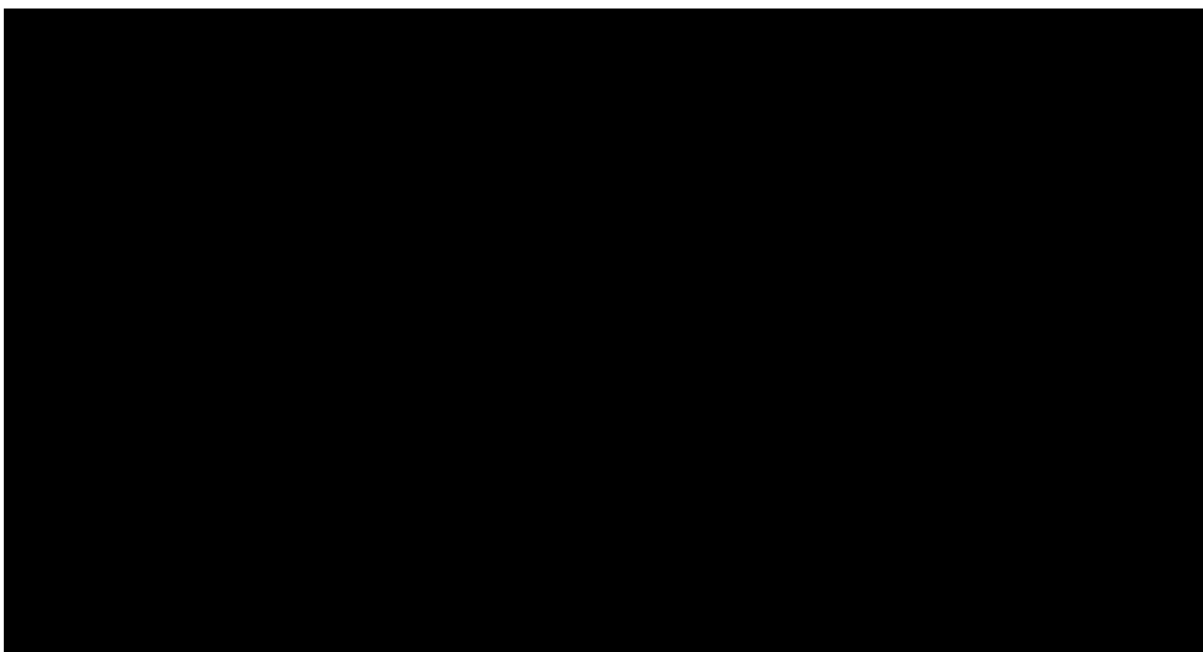
Zdroj: [FEM]

Obrázok 19: Funkcie TTD a KM-dáta v ramene NIV v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR]

Obrázok 20: Funkcie TTD a KM-dáta v ramene EVE v základom scenári podľa DR, funkcie s najnižšími hodnotami AIC/BIC



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie podľa DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** nezávislý spôsob modelovania, kedy sú krivky TTD pre NIV a EVE modelované separátne podľa spline 2-knots hazard funkcie.
- **Akceptujeme** modelovanie nákladov na NIV a EVE podľa TTD krivky. V hodnotení 12B DR predložil nastavenie, v ktorom pacienti zotrvali na liečbe NIV a EVE do progresie ochorenia. NIHO s uvedeným nastavením nesúhlasilo z nasledujúcich dôvodov:
 - SPC liekov s obsahom NIV aj EVE povoľuje liečbu dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom, t.j. aj po progresii ochorenia.
 - DR navrhované IO neobmedzovalo dĺžku liečby z pohľadu progresie ochorenia.
 - V pivotnom klinickom skúšaní CheckMate 025 mohli pacienti pokračovať v liečbe (v oboch ramenách) aj po progresii ochorenia, pričom značná časť pacientov dostávala liečbu aj po progresii.
 - Počas prvých 20 mesiacov bol pozorovaný výrazný rozdiel medzi TTD a PFS NIV – na liečbe NIV bolo viac pacientov ako je pacientov bez progresie ochorenia. NIHO považovalo za dôležitú uvedenú skutočnosť reflektovať v modeli.
 - Vzhľadom na štatistický fit a vizuálny fit krivky NIHO v 12B zvolilo funkciu generalised gamma. Fit bol posudzovaný voči KM-dátam s kratším sledovaním v porovnaní s aktuálnym hodnotením.
- **Akceptujeme** modelovanie nákladov na ostatné komparátory podľa krivky PFS z dôvodu absencie klinických dát a pravdepodobnejšieho predpokladu liečby do progresie ochorenia (v porovnaní s NIV a EVE), čo je však spojené s neistotou. SPC príslušných liekov nešpecifikuje dĺžku podávania v súvislosti s progresiou ochorenia.

Náklady na lieky a podanie liekov

NIV sa podľa SPC v indikácii RCC nepodáva podľa hmotnosti, odporúčaná dávka je 240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút bez ohľadu na hmotnosť pacienta. DR vo FEM používa dávkovaciu schému 480 mg á 4 týždne a zároveň zohľadňuje relatívnu intenzita dávkovania (RDI z angl. relative dose intensity). Hodnota RDI pre NIV a EVE pochádza zo štúdie CheckMate025 a je na úrovni ■■■ % pre NIV a ■■■ % pre EVE. Pre ostatné komparátory je pre RDI použitý priemer uvedených hodnôt (t.j. ■■■ %). DR pre liek Opdivo používa navrhovanú dôvernú úhradu vo výške ■■■■■ € pre balenie 1 x 40 mg / 4 ml a ■■■■■ € pre balenie 1 x 100

mg / 10 ml. Cena na 1 mg liečiva je rovnaká bez ohľadu na veľkosť balenia. Náklad na liek Opdivo za 1 cyklus (28 dní) DR uvádza Tabuľka 27. FEM pracuje aj s eróziou nákladov pre náklady na lieky v ročnej výške 5 %, pričom výška erózie na úrovni 5 % bola podľa DR zvolená na základe prezentácie NIHO na konferencii Farmakoekonomika na Slovensku XLV. konanej 7.6.2023 v Bratislave [58]. Výšku úhrad pre komparátory, z ktorej DR vychádza pri výpočte nákladov na liečbu, uvádza Tabuľka 28. Dávkovanie liekov je v súlade s SPC.

V prípade komparátorov DR predpokladá nulové náklady na podanie, keďže ide o perorálne liekové formy. Náklady na podanie sú tak modelované len pre NIV a predstavujú náklad 16,50 €, ktorý pozostáva zo:

- Samotného riedenia – kód OAHTA 3294: Riedenie cytostatík pred aplikáciou, za každú ampulku cytostatika vrátane skladovania, evidencie a likvidácie odpadu – 9,17 € [59].
- Podania IV infúzie – kód OAHTA 272: Intravenózna infúzia v trvaní viac ako 30 minút vrátane výmeny infúzných fliaš – 7,18 € [59].
- 100 ml 0,9 % NaCl – 0,15 €.

Tabuľka 27: Náklad na jednu dávku lieku Opdivo podľa DR (FEM)

Riadok	Výpočet	Kritérium	Výsledok
a	-	Dávka podľa SPC á 4 týždne	480 mg
b	-	RDI	%
c	a*b	Dávka podľa SPC po zohľadnení RDI (zaokrúhlená)	mg
d	-	Počet liekoviek potrebných na pokrytie dávky mg*	mg mg
e	-	Dôverná úhrada za balenie 1 x 40 mg / 4 ml	€
f	-	Dôverná úhrada za balenie 1 x 100 mg / 10 ml	€
g	3*f+4*e	Výsledný náklad na jednu dávku lieku Opdivo (podľa dôvernej úhrady DR)	€

* Uvedená kombinácia liekoviek je predpokladom DR

Zdroj: [FEM]

Tabuľka 28: Náklady na lieky na jeden cyklus liečby podľa nastavenia DR

Liečivo	Balenie, ktorého úhrada vstupuje do FEM	Úhrada za balenie vstupujúca do FEM podľa DR	Náklady na liek za 1 cyklus
EVE	30 x 10 mg	925 €	863 €
PAZ	30 x 400 mg	707 €	1 319 €
SOR	56 x 400 mg	1 722 €	1 722 €
SUN	30 x 50 mg	1 426 €	888 €

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob zohľadnenia RDI pri výpočte nákladov na NIV na 1 cyklus liečby a náklady na IV podanie NIV **neakceptujeme**. Predpoklad DR o erózii nákladov na lieky **neakceptujeme**. Náklady na komparátory **neakceptujeme**, upravujeme ich v súlade so ZKL 03/2024. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Výsledný náklad na liek Opdivo na 1 podanie vo výške € **neakceptujeme**, nakoľko nepovažujeme spôsob zapracovania RDI do výpočtov za správny. Vo výpočte podľa DR je RDI aplikované na dávku NIV 480 mg podľa SPC (Tabuľka 27). Preferujeme nastavenie, ktoré DR predložil v modeli BIA, kde je hodnota RDI aplikovaná až na výsledný náklad (Tabuľka 29). Náklad na liek Opdivo na 1 cyklus (1 podanie) podľa NIHO v súlade s postupom podľa DR v BIA modeli uvádzame v tabuľke nižšie. Výsledný náklad na liek Opdivo na 1 podanie je tak €. Uvedená zmena znižuje ICUR o:
 - voči EVE o 500 €/QALY
 - voči PAZ o 500 €/QALY
 - voči SOR o 300 €/QALY
 - voči SUN o 450 €/QALY.
- Zohľadnenie erózie nákladov **neakceptujeme**, nastavenie vypíname. V súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO eróziu ceny liekov vo FEM nezohľadňuje, nakoľko je ťažko predvídateľná. Erózia nákladov má simulovať postupné znižovanie cien liekov v budúcnosti. Hlavnými predpokladom pre zníženie ceny lieku je okrem externého referencovania, na ktoré sa odvoláva DR prostredníctvom NIHO prezentácie, aj vypršanie patentovej ochrany lieku. Vypršanie patentovej ochrany je predmetom

obchodného tajomstva firmy a je preto len ťažko predvídateľné a podmieňuje skôr skokovité zníženie ceny lieku, ktoré nekorešponduje s postupným znižovaním ceny o 5 %. Prezentácia NIHO, na ktorú sa DR odvoláva pri stanovení ročnej erózie vo výške 5 % vo FEM, sa nezmieňovala o jej aplikovaní vo FEM. Erózia bola v prezentácii zmienená len v kontexte metodiky pri výpočte úspory vďaka činnosti NIHO. Predmetom prezentácie bolo predstavenie výstupov NIHO. Vypnutie erózie nákladov liekov spôsobilo zvýšenie ICUR:

- voči EVE o 3,3-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 3,1-tisíc €/QALY
 - voči SOR skoro o 2-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 3,2-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** jednorazové započítanie nákladu na riedenie (kód OAHTA 3294) vo výške 9,17 € do nákladu na podanie, nakoľko ho považujeme za nesprávne. Podľa znenia samotného názvu výkonu by mal byť náklad na riedenie aplikovaný za každú použitú liekovku. V NIHO nastavení je tak náklad na riedenie počítaný pre každú liekovku, ktorá je potrebná na prípravu cieľovej dávky pre jednorazové podanie.
 - Pri nastavení podľa DR, kedy je na dosiahnutie cieľovej dávky NIV potrebných 4 liekoviek (4 balenia po 100 mg a 4 balenia po 40 mg), je náklad na IV podanie 62,35 €. Uvedená zmena zvyšuje hodnoty ICUR:
 - voči EVE o 1,1-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 1,1-tisíc €/QALY
 - voči SOR o 0,61-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 1-tisíc €/QALY.
 - Pri nastavení podľa NIHO, kedy je na dosiahnutie cieľovej dávky NIV potrebných 6 liekoviek (4 balenia po 100 mg a 2 balenia po 40 mg), je náklad na IV podanie 62,35 €. Uvedená zmena zvyšuje hodnoty ICUR:
 - voči EVE o 0,9-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 0,9-tisíc €/QALY
 - voči SOR o 0,5-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 0,8-tisíc €/QALY.
 - **Neakceptujeme** použité náklady na komparátory PAZ, SOR a SUN. Úhrady za jednotlivé balenia komparátorov sme upravili tak, aby boli v súlade s najlacnejšou liečebnou alternatívou príslušného liečiva podľa aktuálne platného ZKL (03/2024). Od 03/2024 totiž v ZKL nastali výraznejšie zmeny úhrad z dôvodu externého referencovania. Pri SOR prišlo k 59,79 %-nému zníženiu úhrady za 200 mg balenie medzi ZKL 02/2024 a 03/2024, avšak neprišlo k zníženiu úhrady za 400mg balenie. V prípade PAZ a SOR je tak najlacnejšou liečebnou alternatívou liek s nižšou silou (200 mg vs. 400 mg), čo znamená, že pacient bude užívať 2-násobné množstvo tabletiiek (pri SOR 2x2x200 mg/deň namiesto 2x400 mg), čo však nepovažujeme za problém z pohľadu adherencie pacienta k liečbe. Úhrady, ktoré sme aplikovali, sumarizuje Tabuľka 31.
 - V prípade úpravy nákladov na PAZ nastalo zvýšenie hodnoty ICUR voči PAZ o 1,6-tisíc €/QALY. Zmena úhrady za PAZ má vplyv aj na výsledky voči ostatným komparátorom, keďže PAZ je zahrnutý v následnej liečbe v príslušných ramenách, avšak zmena ICUR voči ostatným komparátorom bola zanedbateľná.
 - V prípade úpravy nákladov na SOR nastalo zvýšenie hodnoty ICUR voči SOR o 4,9-tisíc €/QALY. Zmena ICUR voči ostatným komparátorom bola zanedbateľná.
 - V prípade úpravy nákladov na SUN nastalo zvýšenie hodnoty ICUR voči SUN skoro o 3-tisíc €/QALY. Zmena ICUR voči ostatným komparátorom bola zanedbateľná.
 - V prípade zmeny nákladov za všetky 3 komparátory (PAZ, SOR, SUN) PAZ nastalo zvýšenie hodnoty ICUR voči:
 - voči PAZ o 1,7-tisíc €/QALY
 - voči SOR o 4,9-tisíc €/QALY
 - voči SUN skoro o 3-tisíc €/QALY
 - voči EVE bola zmena zanedbateľná.

Tabuľka 29: Náklad na jednu dávku lieku Opdivo podľa NIHO a nastavenia v modeli BIA podľa DR

Riadok	Výpočet	Kritérium	Výsledok
a	-	Dávka podľa SPC á 4 týždne	480 mg
b	-	Počet liekoviek potrebných na pokrytie dávky 480 mg	mg mg
c	-	Dôverná úhrada za balenie 1 x 40 mg / 4 ml	€
d	-	Dôverná úhrada za balenie 1 x 100 mg / 10 ml	€
e	4*d + 2*c	Náklad na liek Opdivo (podľa dôvernej úhrady DR)	€
f	-	RDI	%
g	f*e	Výsledný náklad na liek Opdivo (podľa dôvernej úhrady DR)	€

Zdroj: [FEM]

Tabuľka 30: Náklady na lieky na jeden cyklus liečby podľa nastavenia NIHO

Liečivo	Liek predstavujúci lacnejšiu alternatívu (ŠUKL kód)	Úhrada za balenie vstupujúca do FEM podľa NIHO	Náklady na liek za 1 cyklus
EVE	30 x 10 mg*	924,92 €	863 €
PAZ	Pazopanib Zentiva 90x200 mg (0153E)	937,17 €	1 166 €
SOR	Sorafenib STADA 112x200 mg (4980D)	692,31€	692 €
SUN	Sunitinib G.L. Pharma 30x50 mg (6610D)	1056,16 €	657 €

*V prípade liekov s obsahom EVE nenastala zmena v ZKL týkajúca sa ceny, nastavenie ponechávame podľa DR

Zdroj: [NIHO prepočet]

Náklady na následnú liečbu

Následnú liečbu dostáva 100% pacientov. DR predpokladá trvanie následnej liečby 3,65 mesiaca, tento údaj prebral z klinického skúšania GOLD, kde bol porovnávaný dovitinib so sorafenibom v tretej línii liečby u pacientov s RCC. Hodnota bola vypočítaná ako priemer trvania liečby v oboch ramenách [60]. Zloženie následnej liečby je rovnaké ako zloženie liečby v 3. línii (Tabuľka 31), ktoré DR získal z prieskumu odborníkov. DR do následnej liečby zahŕňa aj BSC, kedy pacienti nie je podávaná systémová liečba, ale liečba je zameraná len na manažment symptómov. Náklad na lieky v rámci BSC DR považuje za nulové, nakoľko systémová liečba na mRCC nie je podávaná. Náklad na následnú liečbu vo výške 4 533 € na 1 cyklus vychádza z percentuálneho zastúpenia jednotlivých liečiv v 3. línii podľa prieskumu DR a nákladov na príslušný liek na obdobie 3,65 mesiaca.

Náklady na následnú liečbu sa modelujú u pacientov, u ktorých nastala progresia. Rovnakým spôsobom je následná liečba modelovaná pre NIV, EVE a zvyšné komparátory.

Tabuľka 31: Liečba v 3. línii pre dg RCC uvádzaná DR na základe prieskumu

Zastúpenie liečby v 3. línii	Podiel pacientov (%)
Sorafenib	33 %
Everolimus	29 %
Pazopanib	14 %
Sunitinib	14 %
Bez systémovej liečby (BSC)	10 %
Spolu	100 %

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Trvanie následnej liečby 3,65 mesiaca **akceptujeme**. **Neakceptujeme** zloženie následnej liečby a tým aj náklad na následnú liečbu vo výške 4 533 € na 1 cyklus. **Neakceptujeme** spôsob modelovania nákladov pre následnú liečbu po EVE a NIV. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Neakceptujeme** modelovanie nákladov na následnú liečbu po liečbe NIV a EVE v momente progresie ochorenia. V aktuálnom nastavení FEM pacienti užívajúci NIV a EVE v súlade s SPC môžu pokračovať s liečbou aj po progresii ochorenia - podľa TTD krivky. Progresia ochorenia pre pacientov v NIV a EVE ramene teda neznamena automaticky prechod na následnú liečbu a preto nie je vhodné aplikovať náklady na následnú liečbu v momente progresie. Náklady na následnú liečbu by tak nemali byť generované pre pacientov po progresii, ale len u tých pacientov, ktorí liečbu NIV a EVE ukončili. Modelovanie nákladov na následnú liečbu pre kohortu pacientov po progresii je opodstatnené len pre PAZ, SUN a SOR, nakoľko pri

progresii predpokladáme pri uvedených liečivách ukončenie liečby a prechod na následnú liečbu. V NIHO nastavení je náklad na následnú liečbu NIV a EVE generovaný len pre živých pacientov po ukončení liečby. Uvedená zmena znižuje hodnoty ICUR:

- voči EVE o menej ako 0,1-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 3,3-tisíc €/QALY
 - voči SOR o skoro 2-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 3,2-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou** spôsob modelovania nákladov na následnú liečbu pre PAZ, SUN a SOR. DR následnú liečbu modeluje pre kohortu pacientov získanú ako rozdiel počtu pacientov v stave PF medzi dvoma nasledujúcimi cyklami (PFn - PFn+1). Tento spôsob môže byť nesprávny, nakoľko tento rozdiel nezahŕňa len sprogredovaných pacientov, ale aj pacientov, ktorí v danom cykle zomreli. Považovali by sme za správnejšie očistiť počet pacientov o počet pacientov, ktorí v danom cykle zomreli, avšak takéto nastavenie nie je ľahko vykonateľné.
 - **Akceptujeme** dĺžku trvania následnej liečby 3,65 mesiaca podľa štúdie GOLD. V žiadosti o súčinnosť č. 1 sme požiadali DR o dodanie dát týkajúcich sa trvania následnej liečby v štúdiu CheckMate 025. Vzhľadom na prežívanie pacientov s mRCC predpokladáme, že DR už disponuje dátami o trvaní následnej liečby. V prípade dostupnosti takýchto dát by sme preferovali ich použitie vo FEM namiesto dát zo štúdie GOLD. DR v odpovedi na súčinnosť č. 1 uviedol, že slovenský zástupca DR nemá uvedené dáta aktuálne k dispozícii. Slovenský zástupca DR si uvedené dáta vyžiadal od DR a prisľúbil, že v prípade, ak mu budú dodané, ich poskytne NIHO. Zmienené dáta neboli NIHO doručené do dátumu zverejnenia hodnotenia. Vzhľadom na skutočnosť, že zmena trvania následnej liečby má zanedbateľný dopad na výslednú hodnotu ICUR, dané nastavenie akceptujeme.
 - **Neakceptujeme** zloženie následnej liečby, nakoľko nastavenie podľa DR umožňuje v následnej liečbe podávanie rovnakého liečiva ako pacient užíval v predchádzajúcej línii. V nastavení podľa NIHO sme zloženie následnej liečby zmenili tak, že pacienti v následnej liečbe nebude podávané rovnaké liečivo ako užíval v predchádzajúcej línii. Percentuálny podiel pacientov, ktorí by nastupovali na rovnakú následnú liečbu, sme prerozdělili medzi ostatné liečby. Uvedená zmena nastavenia:
 - znižuje ICUR voči EVE o 0,6-tisíc €/QALY
 - zvyšuje ICUR voči PAZ o menej ako 0,2-tisíc €/QALY
 - zvyšuje ICUR voči SOR o skoro 1-tisíc €/QALY
 - znižuje ICUR voči SUN o vyše 0,1-tisíc €/QALY.
 - Predpoklad DR, že 100 % nastúpi na následnú liečbu, **akceptujeme**.

Náklady na nežiaduce udalosti

Náklady na AE boli modelované jednorazovo v 1. cykle. Zahrnuté sú len náklady na AE 3. a vyššieho stupňa, u ktorých DR predpokladá hospitalizáciu pacienta a AE s výskytom minimálne 5 % aspoň v jednom uvažovanom liečebnom ramene. Pri výpočte nákladov na liečbu následkov súvisiacich s AE DR vychádzal z priemernej hodnoty základných sadzieb pre rok 2023 všeobecných nemocníc 3, 4 a onkologických ústavov. Takto získanú priemernú hodnotu základnej sadzby pre rok 2023 násobil s relatívnymi váhami príslušného DRG kódu. Náklady na liečbu jednotlivých AE uvádza Tabuľka 32. Výskyt AE použitých vo FEM sumarizuje Obrázok 16.

Tabuľka 32: Náklady na AE podľa DR pre rok 2023

AE	Náklady na liečbu
anémia	2 746 €
asténia	1 497 €
hnačka	2 154 €
hypertenzia	1 514 €
hypertriglyceridémia	2 181 €
neutropénia	2 681 €
syndróm ruky-nohy / hand-foot syndróm	2 182 €
trombocytopenia	3 396 €
únava	1 497 €

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, náklady na AE sme upravili podľa relatívnych váh a základných sadzieb pre rok 2024. Napriek tomu považujeme uvedené nastavenie za zdroj neistoty, nakoľko FEM nezahrňa náklady na všetky možné imunitne podmienené nežiaduce reakcie podľa SPC lieku Opdivo vyskytujúce sa pri liečbe.

- Náklady na AE odvodené zo základných sadzieb a relatívnych váh (RV) pre rok 2023 **neakceptujeme**. Náklady na AE sme upravili s použitím RV a základných sadzieb pre rok 2024 [61]. Ako zdroj relatívnych váh pre rok 2024 NIHO použilo dokument „Katalóg prípadových paušálov“ dostupný pod názvom KPP_2024 v1.2 [62]. Aktualizované náklady na AE pre rok 2024 podľa NIHO aj s porovnaním nákladov pre rok 2023 podľa DR uvádza Tabuľka 33. Uvedená zmena spôsobila zanedbateľné zníženie hodnoty ICUR.
- Akceptujeme** výskyt AE použitých vo FEM, hoci v prípade NIV nemusia byť do modelovania zahrnuté všetky imunitne podmienené AE. SPC lieku Opdivo udáva výskyt imunitne podmienenej pneumonitídy, kolitídy, hepatitídy, nefritídy, endokrinopatie a kožných imunitne podmienených reakcií [3]. Pacienti majú byť sledovaní min. 5 mesiacov od poslednej dávky pretože nežiaduca reakcia po NIV sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo po jej ukončení. Výskyt AE pre NIV rameno je odvodený zo štúdie CheckMate 025, pričom do FEM boli zapracované náklady na AE s výskytom vyšším ako 5 %. Na základe uvedeného je možné, že náklady na imunitne podmienené reakcie neboli do FEM zahrnuté, nakoľko ich výskyt nemusel dosiahnuť hranicu 5 %. Náklad na imunitne podmienené AE nie sú zahrnuté ani v nákladoch na zdravotné stavy, ktoré diskutujeme nižšie, nakoľko rovnaké náklady na zdravotné stavy sú modelované vo všetkých ramenách.

Tabuľka 33: Náklady na AE podľa DR pre rok 2023 a NIHO pre rok 2024

AE	Náklady na liečbu AE podľa DR (2023)	Náklady na liečbu AE podľa NIHO (2024)
anémia	2 746 €	5 017 €
asténia	1 497 €	1 677 €
hnačka	2 154 €	2 772 €
hypertenzia	1 514 €	1 509 €
hypertriglyceridémia	2 181 €	1 786 €
neutropénia	2 681 €	3 138 €
syndróm ruky-nohy / hand-foot syndróm	2 182 €	2 066 €
trombocytopenia	3 396 €	3 867 €
únava	1 497 €	1 677 €

Zdroj: [12, NIHO prepočet]

Náklady na zdravotné stavy

DR modeluje náklady za zdravotný stav bez progresie a po progresii a jednorazové náklady na terminálne štádium a náklady pri progresii ochorenia (Tabuľka 34). Podiel pacientov čerpajúcich danú zdravotnú starostlivosť a frekvencia čerpania zdravotnej starostlivosti vychádzajú z prieskumu medzi odborníkmi uskutočneného DR. Náklady sú vyčíslené na základe databázy jednotkových nákladov MZ SR (OAHTA) [59] a základných sadzieb DRG pre rok 2023. Náklady na zdravotné stavy zahŕňajú náklady na hospitalizáciu, návštevu špecializovaných ambulancií, náklady na vyšetrenia a liečbu (Tabuľka 35 a Tabuľka 36).

Náklady na monitoring pacienta sú tak zahrnuté v nákladoch na jednotlivé zdravotné stavy. V prieskume realizovanom DR sú zmapované náklady na manažment 2. línie liečby mRCC a následných línií v roku 2018. Prieskum DR sumarizuje zvyklosti odborníkov pri liečbe a diagnostike mRCC v Národnom onkologickom ústave a onkologickom oddelení vo Svete zdravia, a.s. – Nemocnica Michalovce [63]. Náklady na 2. líniu liečby DR priradil k nákladom za stav PF, náklady na následnú liečbu priradil k nákladom za stav PD.

Tabuľka 34: Náklady za zdravotné stavy

Zdravotný stav	Náklady
PF	3830,52 €/rok (293,65 €/1 cyklus)
Jednorazové náklady pri progresii ochorenia	236,52 €
PD	3 234,52 €/rok (247,96 €/1 cyklus)
Terminálna starostlivosť	1 434,13 €

Zdroj: [12]

Tabuľka 35: Nacenenie zdravotnej starostlivosti pre PF stav

Zdravotná starostlivosť		Podiel pacientov	Frekvencia za rok	Jednotková úhrada	Náklady
hospitalizácia	onkologické oddelenie	■	■	■	■
	chirurgické / urologické oddelenie	■	■	■	■
	rádioterapia	■	■	■	■
návšteva ambulancie	onkológ	■	■	■	■
	urológ	■	■	■	■
vyšetrenia	KO (+dif), FW	■	■	■	■
	biochémia	■	■	■	■
	TSH, fT3, fT4	■	■	■	■
	moč chemicky + sediment	■	■	■	■
	hemokoagulačné vyšetrenie	■	■	■	■
	CT hrudník/brucho/malá panva (v jednom sedení)	■	■	■	■
	gamagrafia skeletu	■	■	■	■
liečba	transfúzia erytrocytov	■	■	■	■
	antikoagulačná liečba (WARFARIN ORION 100x 3 mg)	■	■	■	■
Celkom za rok		3 830,52 €			
Celkom za 4 týždne (cyklus)		293,65 €			

* Rozdiely v nacenení nákladov pre stav PF a PD (viď ďalšia tabuľka) sú zvýraznené tučným písmom

Zdroj: [12]

Tabuľka 36: Nacenenie zdravotnej starostlivosti pre PD stav

Zdravotná starostlivosť		Podiel pacientov	frekvencia za rok	Jednotková cena	Náklady
hospitalizácia	onkologické oddelenie	■	■	■	■
	chirurgické / urologické oddelenie	■	■	■	■
	rádioterapia	■	■	■	■
návšteva ambulancie	onkológ	■	■	■	■
	urológ	■	■	■	■
vyšetrenia	KO (+dif), FW	■	■	■	■
	biochémia	■	■	■	■
	TSH, fT3, fT4	■	■	■	■
	moč chemicky + sediment	■	■	■	■
	hemokoagulačné vyšetrenie	■	■	■	■
	CT hrudník/brucho/malá panva (v jednom sedení)	■	■	■	■
	gamagrafia skeletu	■	■	■	■
liečba	transfúzia erytrocytov	■	■	■	■
	antikoagulačná liečba (WARFARIN ORION 100x 3 mg)	■	■	■	■
Celkom za rok		3 234,52 €			
Celkom za 4 týždne (cyklus)		247,96 €			

* Rozdiely v nacenení nákladov pre stav PF a PD sú zvýraznené tučným písmom

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, náklady na zdravotné stavy sme upravili na rok 2024. Napriek tomu považujeme uvedené nastavenie za zdroj neistoty. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Náklady na zdravotné stavy odvodené zo základných sadzieb DRG a relatívnych váh (RV) pre rok 2023 **neakceptujeme**. Náklady na zdravotné stavy sme upravili s použitím RV a základných sadzieb pre rok 2024 [61]. Ako zdroj relatívnych váh pre rok 2024 sme použili dokument „Katalóg prípadových paušalov“ dostupný pod názvom KPP_2024 v1.2 [62]. Aktualizované náklady na zdravotné stavy pre rok 2024 podľa NIHO aj s porovnaním nákladov pre rok 2023 podľa DR uvádza Tabuľka 37. Uvedená zmena spôsobila zvýšenie hodnoty ICUR:
 - voči EVE o 900 €/QALY
 - voči PAZ o 900 €/QALY
 - voči SOR o skoro 1-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 850 €/QALY.

Tabuľka 37: Náklady za zdravotné stavy podľa DR pre rok 2023 a NIHO pre rok 2024

Zdravotný stav	Náklady DR (rok 2023)	Náklady NIHO (rok 2024)
PF	3 830,52 €/rok (293,65 €/1 cyklus)	4 721,58 €/rok (361,96 €/1 cyklus)
Jednorazové náklady pri progresii ochorenia	236,52 €	267,83 €
PD	3 234,52 €/rok (247,96 €/1 cyklus)	3 906,44 €/rok (299,47 €/1 cyklus)
Terminálna starostlivosť	1 434,13 €	1 637,65 €

Zdroj: [12, NIHO prepočet]

- **Akceptujeme**, že vzhľadom na dané frekvencie výkonov a hospitalizácií sú, podľa DR, náklady na PD stav nižšie ako náklady na stav pred progresiou. Uvedené nastavenie je však spojené s neistotou. Na základe skúseností s predchádzajúcimi hodnoteniami považujeme nastavenie, kedy je náklad na PD stav nižší ako na PF stav za nepravdepodobné. Progresia onkologického ochorenia je vo všeobecnosti asociovaná s vyššou mierou hospitalizácií a ambulantných návštev. DR pri modelovaní nákladov na zdravotné stavy predpokladá rovnakú frekvenciu hospitalizácií a návštev ambulancií za rok pre oba zdravotné stavy (okrem hospitalizácie z dôvodu rádioterapie) -
- Tabuľka 35, Tabuľka 36. Ak by sme zmenili náklad na PD stav (arbitrárne) napr. na 2-násobok pôvodnej hodnoty, hodnota ICUR by sa zvýšila:
 - voči EVE o 1,4-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 1,3-tisíc €/QALY
 - voči SOR o vyše 2-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 1,3-tisíc €/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nepredpokladá nespotrebované zvyšky pre NIV, vzhľadom na fixné dávkovanie NIV podľa SPC bez ohľadu na hmotnosť pacienta (480 mg každé 4 týždne resp. 240 mg každé 2 týždne) a dostupné balenia po 100 mg / 40 mg umožňujúce nakombinovať požadovanú dávku i.v. infúzie bezo zvyšku. DR počíta s nákladmi na ½ nespotrebovaného balenia pre komparátory – EVE, PAZ, SUN a SOR, nakoľko sa jedná o p.o. liekové formy.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie DR, podľa ktorého pri podávaní NIV nevzniká odpad. **Akceptujeme** predpoklad DR o vzniknutom odpade pri liečbe komparátormi, **neakceptujeme** však spôsob jeho zapracovania. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Neaplikovanie vzniku odpadu na NIV **akceptujeme**, nakoľko uvedené nastavenie je v súlade so spôsobom podávania liekovej formy NIV. NIV je vo forme infúzie podávaný v zdravotníckom zariadení zdravotníckym pracovníkom. SPC lieku Opdivo neumožňuje podávanie podľa hmotnosti, dávkovanie je v diagnóze mRCC fixné. V prípade výskytu imunitne podmienených nežiaducich reakcií sa má liečba NIV prerušiť alebo natrvalo ukončiť v závislosti od závažnosti reakcie. Potenciálne zníženie dávky v prípade výskytu AE teda SPC neumožňuje. Zohľadnenie RDI nie je v rozpore s neaplikovaním odpadu, nakoľko RDI vyjadruje

vynechanie celej dávky, nie jej zníženie. Na základe uvedených skutočností predpokladáme, že riziko vzniku odpadu je minimálne.

- Spôsob zapracovania nákladov na vzniknutý odpad pri liečbe komparátormi podrobne rozoberáme v nasledujúcom texte „Korekcia na polovicu cyklu“, nakoľko spolu súvisia. Nastavenie DR pripočítavajúce ½ balenia pre EVE, PAZ, SUN a SOR vypíname. Uvedená zmena spôsobila zvýšenie hodnoty ICUR:
 - voči EVE o 700 €/QALY
 - voči PAZ o 500 €/QALY
 - voči SOR o 700 €/QALY
 - voči SUN o 1-tisíc €/QALY.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Korekciu na polovicu cyklu aplikovanú na prínosy **akceptujeme**. **Neakceptujeme** aplikovanie korekcie na polovicu cyklu pri výpočte nákladov na lieky. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Aplikovanie korekcie na polovicu cyklu pri výpočte nákladov na NIV **neakceptujeme**. Pri výpočte nákladov na lieky DR vykonáva korekciu na polovicu cyklu prostredníctvom počtu pacientov, ktorým je liečba podaná. V prípade podávania NIV uvedené nastavenie považujeme za nesprávne, nakoľko NIV sa podáva jednorazovo, na začiatku cyklu, a počet pacientov, ktorým bola liečba podaná tak nie je potrebné upravovať. V prípade aplikovania korekcie na polovicu cyklu by vznikali náklady na NIV pre menej pacientov v porovnaní s reálnym počtom.

Vypnutie korekcie na polovicu cyklu pri výpočte nákladov na NIV spôsobilo zvýšenie ICUR:

- voči EVE o 2,2-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 2,2-tisíc €/QALY
 - voči SOR o 1,3-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 2-tisíc €/QALY.
- Aplikovanie korekcie na polovicu cyklu pre komparátory EVE, PAZ, SOR a SUN **neakceptujeme**. NIHO vykonalo niekoľko prepočtov, na základe ktorých vyvodilo záver, že v prípade, ak je náklad na lieky v 1. cykle aplikovaný na 100 % pacientov, vypnutie korekcie na polovicu cyklu adekvátne kompenzuje náklad na vzniknutý odpad. NIHO v súlade s týmto zistením vyplo korekciu na polovicu cyklu na náklady na lieky, čím bol pokrytý náklad na odpad za ½ balenia v prípade komparátorov. Odstránenie korekcie na polovicu cyklu pri výpočtoch nákladov na lieky EVE, PAZ, SOR a SUN spôsobilo zníženie ICUR:
 - voči EVE o 0,6-tisíc €/QALY
 - voči PAZ o 0,9-tisíc €/QALY
 - voči SOR o 0,7-tisíc €/QALY
 - voči SUN o 0,6-tisíc €/QALY.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Predložený FEM fungoval spoľahlivo a korektne. Pre zvýšenie prehľadnosti a urýchlenie kontroly FEM by sme za žiaduce považovali označenie hárkov, ktoré sa v nastavení podľa DR nepoužívajú (napr. hárok Response_B).

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme farmako-ekonomický model predložený DR v pôvodnom podaní s dátami s minimálnou dĺžkou sledovania 87,7 mesiaca zo štúdie CheckMate 025. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. NIV je v základnom scenári DR nákladovo efektívny voči všetkým komparátorom, [REDACTED], čo je pod prahovou hodnotou vo výške 59 928 € / QALY.

Tabuľka 38: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	NIV	EVE	PAZ	SUN	SOR
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■	■
QALY					
pred progresiou	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■
zníženie kvôli AE	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■
Náklady (€)					
Náklady na lieky	■	■	■	■	■
Náklady na podanie liekov	■	■	■	■	■
Náklady na AE	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■	■	■	■
Náklady na stav pred progresiou	■	■	■	■	■
Jednorazové náklady pri progresii ochorenia	■	■	■	■	■
Náklady na stav po progresii + terminálna starostlivosť	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■
NIV vs		EVE	PAZ	SUN	SOR
Inkrementálne QALY		■	■	■	■
Inkrementálne náklady (€)		■	■	■	■
ICUR (€/QALY)		■	■	■	■
Prahová hodnota - násobok*		3	3	3	3
Prahová hodnota (€/QALY)*		59 928	59 928	59 928	59 928

* doplnené NIHO podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z., prahová hodnota pre rok 2024

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov ukazuje, že NIV je nákladovo efektívny voči všetkým komparátorom pri navrhovanej úhrade podľa DR.

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):

- Nastavili sme rovnakú účinnosť SOR vs. EVE v OS a PFS (HR = 1).
- RDI sme aplikovali až na výsledný náklad na liek Opdivo potrebný na 1 dávku (4x100 mg a 2x40 mg balenia). Náklad na liek Opdivo na 1 podanie tak predstavuje ■ €.
- Vypli sme eróziu nákladov na lieky.
- Náklad na podanie NIV sme nastavili na 62,35 €.
- Upravili sme úhrady za jednotlivé balenia komparátorov tak, aby boli v súlade s najlacnejšou liečebnou alternatívou príslušným liečivom podľa aktuálne platného ZKL (03/2024).
- Modelujeme náklady na následnú liečbu po liečbe NIV a EVE až po ukončení liečby podľa TTD krivky.
- V následnej liečbe sme upravili nastavenie tak, že pacientovi nebude podávané rovnaké liečivo ako užíval v predchádzajúcej línii.
- Náklady na AE sme upravili s použitím relatívnych váh (RV) a základných sadzieb pre rok 2024.
- Náklady na zdravotné stavy sme upravili s použitím RV a základných sadzieb pre rok 2024.
- Zahnutie nákladu na odpad za 1/2 balenia EVE, SUN, PAZ a SOR sme vypli, nakoľko náklad na odpad pre uvedené liečivá do FEM sme zahrnuli iným spôsobom.
- Odstránili sme korekciu na polovicu cyklu pri výpočte nákladov na lieky.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, NIV nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre je 59 928 € / QALY).

Aby bol NIV nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■■ € za balenie 1x10 ml/100 mg a ■■■■ € za balenie 1x4 ml/40 mg. Táto úhrada predstavuje zľavu ■■■■ % za balenie 1x10 ml/100 mg a ■■■■ % za balenie 1x4 ml/40 mg oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a ■■■■ % zľavu oproti navrhovanej dôvernej úhrade za obe balenia.

Tabuľka 39: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	NIV	EVE	PAZ	SUN	SOR
Roky života (nediskontované)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
QALY					
pred progresiou	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
po progresii	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
zníženie kvôli AE	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
spolu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady (€)					
Náklady na lieky	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na podanie liekov	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na AE	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na stav pred progresiou	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Jednorazové náklady pri progresii ochorenia	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na stav po progresii + terminálna starostlivosť	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
spolu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
NIV vs		EVE	PAZ	SUN	SOR
Inkrementálne QALY		■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Inkrementálne náklady (€)		■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
ICUR (€/QALY)		66 274	60 988	63 957	67 418
Prahová hodnota - násobok*		3	3	3	3
Prahová hodnota (€/QALY)*		59 928	59 928	59 928	59 928

* doplnené NIHO podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z., prahová hodnota pre rok 2024

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 - 30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 40: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Zdrojom značnej neistoty je predpoklad DR o celoživotnom benefite liečby NIV v kvalite života aj po ukončení liečby NIV, t.j. kvalita života v PD stave je v celoživotnom horizonte vyššia v NIV ramene.
- Zdrojom neistoty je modelovanie nákladov na zdravotné stavy na základe výpočtu nákladov podľa DR. Náklady na PD stav sú nižšie ako náklady na stav pred progresiou, čo považujeme za málo pravdepodobné.
- Riziko skreslenia v neprospech NIV vnáša umožnenie cross-overu z EVE ramena do NIV ramena u pacientov po progresii ochorenia v prípade využitia ITT štatistického prístupu. Vzhľadom na skutočnosť, že DR ITT populáciu neočisťuje o pacientov podstupujúcich cross-over, konštatujeme pozitívnu neistotu, kedy prínos NIV môže byť potenciálne vyšší.
- Neistotu vytvára aj odhadovaná rovnaká účinnosť komparátorov SOR, SUN a PAZ ako EVE. V prípade SUN a PAZ je založená na predpoklade (komparatívne klinické dáta chýbajú). V prípade SOR sme neakceptovali prínos EVE vs. SOR, nakoľko výsledky NMA2 neboli štatisticky významné.
- Istú neistotu do modelovania vnáša aj spôsob započítania nákladov na následnú liečbu po PAZ, SUN a SOR. Máme za to, že spôsob, akým DR zohľadňuje moment aplikácie nákladov, môže navyšovať počet pacientov, ktorým sa náklady aplikujú, keďže môže brať do úvahy aj pacientov, ktorí v stave bez progresie zomreli.
- Neistotu do modelovania vnáša potenciálne nezahrnutie nákladov na imunitne podmienené AE lieku Opdivo.
- Zdrojom neistoty je aj nezaslepený dizajn štúdie CheckMate 025. Nezaslepenosti štúdie môže mať vplyv na výsledky subjektívnych sekundárnych ukazovateľov reportovaných pacientom (kvalita života) alebo investigátorom (PFS).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Záver o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Opdivo v tretí rok od rozšírenia IO vo výške ■■■ €, v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo spôsobu zohľadnenia pacientov užívajúcich v súčasnosti liek Opdivo vo „výnimkovom“ režime, z nejasnej miery budúcej penetrácie a odhadu cieľovej populácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2024 - 2029, pričom rozšírenie IO lieku Opdivo predpokladá k 1.10.2024. Náklady na liečbu DR hodnotí z pohľadu platcu a zohľadňuje len priame náklady na lieky. Pre liek Opdivo je v dopade na rozpočet aplikovaná navrhovaná úhrada podľa DR (za balenie infúzneho koncentrátu 1x4 ml/40 mg ■■■ €, za balenie 1x10 ml/100 mg ■■■ €) a dávkovanie 480 mg každé 4 týždne. Pri výpočte nákladov na 1 cyklus nahrádzanej liečby DR vychádza z dávky podľa príslušného SPC a ceny podľa ZKL (01/2024). Náklad na 1 cyklus liečby následne násobí RDI koeficientom. Hodnota RDI pre NIV a EVE pochádza zo štúdie CheckMate 025 a je na úrovni ■■■ % pre NIV a ■■■ % pre EVE. Náklad na 1 cyklus liečby (4 týždne) NIV korešponduje s nákladom na 480 mg NIV. Po zohľadnení RDI je náklad na 1 cyklus liečby NIV ■■■ €.

Zastúpenie liečiv v nahrádzanej liečbe vychádza z prieskumu DR, pričom do výpočtu vstupuje priemer hodnôt zastúpenia jednotlivých liečiv v 2. a 3. línii. Uvedené skutočnosti sumarizuje Tabuľka 41. Dopad na rozpočet používa prepočet na 28-dňové cykly. BIA zohľadňuje zotrvanie na liečbe NIV prostredníctvom TTD krivky prevzatej z FEM (Spline 2-knots hazard model). Zotrvanie na liečbe je pre všetky liečivá v nahrádzanej liečbe modelované prostredníctvom TTD krivky pre NIV.

DR predpokladá, že 81 pacientov bude v roku 2024 pokračovať na liečbe NIV z výnimkového režimu, pričom ale DR modeluje nástup všetkých výnimkových pacientov na liečbu až v 10/2024, teda nepočíta s ich doterajším časom na liečbe.

Tabuľka 41: Zastúpenie liečiv nahrádzanej liečby a náklady na 28-dňový cyklus v BIA

Možnosti liečby	Zastúpenie na liečbe (priemer 2. a 3. línia)	Náklad na 28 dní	RDI	Náklad na 28 dní s RDI
EVE	34,5 %	863,26 €	■■■	■■■
PAZ	17,5 %	1 318,91 €	■■■	■■■
SUN	17,5 %	887,52 €	■■■	■■■
SOR	25,5 %	1 721,78 €	■■■	■■■
Bez liečby	5,0 %	-	-	-

*priemer hodnôt pre EVE a NIV

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

Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu podľa DR (scenár 2 v NIHO hodnotení 12B):

NIHO v rámci hodnotenia 12B vypracovalo 2 scenáre dopadu na rozpočet, ktoré sa líšili výpočtom cieľovej populácie v závislosti od znenia indikačného obmedzenia:

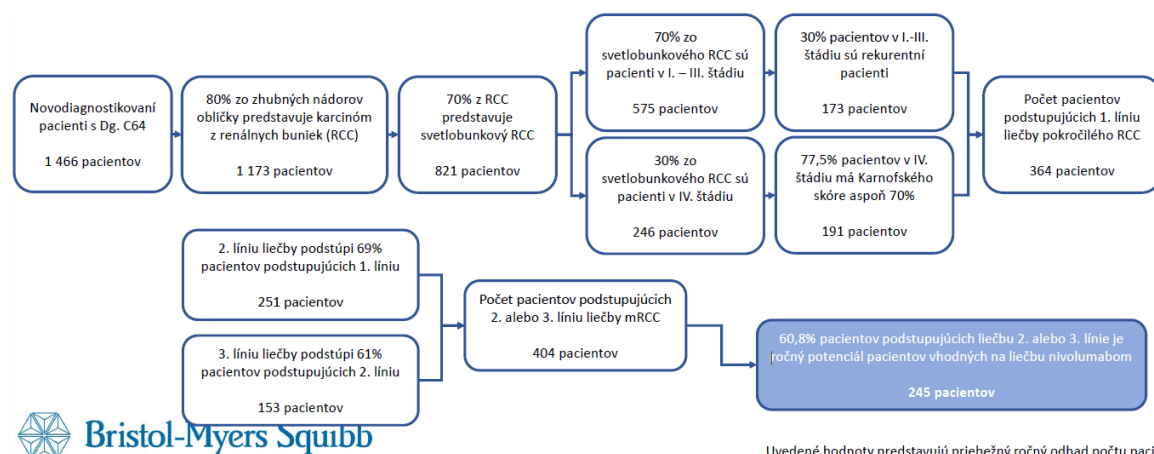
1. scenár – ak by nastala úprava IO. NIV by bol podávaný len pacientom so svetlobunkovým podtypom RCC a výkonnostným stavom $\geq 70\%$ podľa Karnofského (ECOG 0-1). V tomto scenári NIHO akceptovalo odhad o počte pacientov podľa DR pre hodnotenie 12B.
2. scenár – ak by nenastala úprava IO. NIV by tak mohol byť podávaný pacientom s RCC bez obmedzenia z pohľadu histologického podtypu a výkonnostného stavu. NIHO v hodnotení 12B uviedlo, že výpočet pacientov podľa scenára 2 je spojený s vysokou neistotou vzhľadom na použitie percentuálnych podielov od DR, ktoré nemusia byť aplikovateľné v prípade nesvetlobunkového RCC.

Pre aktuálne hodnotenie si DR osvojil výpočet cieľovej populácie podľa scenára 2 (Tabuľka 42). Pri výpočte cieľovej populácie v scenári 2 NIHO vychádzalo zo stratifikácie pacientov z prieskumu DR (Obrázok 21). Postup odvodenia cieľovej populácie ako uvádza Obrázok 21 nebol použitý ako celok, aplikované boli iba niektoré percentuálne podiely pacientov.

- V scenári 2 bola cieľová populácia odvodená z odhadu incidencie Národného onkologického registra (NOR) pre rok 2022 v diagnóze C64 (zhubný nádor obličky okrem obličkovej panvičky). NOR uvádza absolútny počet incidentných pacientov s diagnózou C64 vo výške 1 466 pacientov (899 mužov, 567 žien) [64].
 - Podľa odhadu odborníkov z prieskumu DR má RCC 80 % pacientov s diagnózou C64 (1 173 pacientov) [63].
 - Podľa odhadu odborníkov z prieskumu DR je 30 % pacientov s RCC v IV. klinickom štádiu (352 pacientov) a 70 % v I.-III. klinickom štádiu (821 pacientov) [63].
 - Podľa odhadu odborníkov z prieskumu DR, u 30 % pacientov v I.-III. štádiu nastane rekurencia ochorenia (246 pacientov) [63].
 - Súčet pacientov v IV. klinickom štádiu (352) s počtom rekurentných pacientov (246 pacientov) bol označený za populáciu vhodnú na 1. líniovú liečbu (spolu 598 pacientov).
 - Podľa prieskumu DR:
 - 2. líniu liečby podstúpi 69 % podstupujúcich 1. líniu,
 - 3. líniu podstúpi 61 % pacientov podstupujúcich 2. líniu.
- V scenári 2 sa predpokladalo, že na liečbu:
- v 2. línii je vhodných 412 pacientov (69 % z 598)
 - v 3. línii je vhodných 364 pacientov (61 % z 598).
- Spolu sa predpokladalo 776 nových pacientov vhodných na liečbu liekom Opdivo v 2./3. línii za rok. Vzhľadom na požadovanú formu IO, kedy DR žiadal o hradenie lieku Opdivo v 2. a 3. línii mRCC, nebola 4. línia uvažovaná.

Na takto získanú predikovanú cieľovú populáciu 776 pacientov pre rok 2022 DR aplikoval 2 % medzročný nárast cieľovej populácie. DR predpokladá 20 % penetráciu trhu v roku 2024 a 59 % penetráciu v nasledujúcich rokoch. Predikovanú cieľovú populáciu do roku 2029 podľa DR sumarizuje Tabuľka 43.

Obrázok 21: Stratifikácia pacientov použitá pri odhade cieľovej populácie podľa DR v hodnotení 12B (prieskum DR)



Uvedené hodnoty predstavujú priebežný ročný odhad počtu pacientov

Zdroj: [1]

Tabuľka 42: Výpočet cieľovej populácie v roku 2022 podľa NIHO pre hodnotenie 12B (scenár 2) osvojený DR v aktuálnej žiadosti

		Počet pacientov		% pacientov		Zdroj
Pacienti s diagnózou C64		1 466		-		Odhad incidencie NOR
Pacienti s RCC		1 173		80%		Siegel et al., 2016, Prieskum DR
Pacienti v štádiu I.-III.	Pacienti v štádiu IV.	821	352	70%	30%	Prieskum DR
Rekurentní pacienti (I.-III.)		246	-	30%	-	Prieskum DR
Spolu pacienti vhodní na systémovú liečbu (1. línia)		598		-		-
Z toho 2. línia	Z toho 3. línia	412	364	69%	61%	Prieskum DR
Spolu pacienti vhodní na 2. alebo 3. líniu		776		-		Prieskum DR

Zdroj: [12, 1]

Tabuľka 43: Predikcia počtu pacientov začínajúcich liečbu NIV podľa DR do r. 2029

	2024**	2025	2026	2027	2028	2029
Cieľová populácia*	808	824	840	857	874	892
Penetrácia	20 %	59 %	59 %	59 %	59 %	59 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu NIV	162	486	496	506	516	526

*aplikovaný medziročný nárast pacientov 2 % na počet vhodných pacientov 776 pre rok 2022

**predpokladané rozšírenie IO od 10/2024

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

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu v danom roku	162	486	496	506	516
Počet pacientov pokračujúcich z predchádzajúceho obdobia	81**	■	■	■	■
Spolu počet liečených pacientov	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri požadovanej úhrade DR (■ € za 1x100mg; ■ € za 1x40 mg) - hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Opdivo pri požadovanej úhrade DR (■ € za 1x100mg; ■ € za 1x40 mg)	■	■	■	■	■

*hodnoty nie sú zhodné s hodnotami vo FER, nakoľko DR používa zaokrúhľovanie smerom nahor

** pacienti pokračujúci na liečbe z režimu výnimka

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

Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

Obdobie	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Pacienti začínajúci liečbu	■	■	■
Pacienti z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Spolu počet liečených pacientov	■	■	■
Náklady na Opdivo pri požadovanej úhrade DR (■ € za 1x100mg; ■ € za 1x40 mg) - hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad lieku Opdivo pri požadovanej úhrade DR (■ € za 1x100mg; ■ € za 1x40 mg)	■	■	■

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

Pre zhodnotenie a odvodenie cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu PEM preferujeme výpočty prezentovať v tzv. plávajúcich rokoch, teda 12-mesačných obdobiach bez ohľadu na kalendárne roky. V nasledujúcom texte obdobia po predpokladanej zmene IO lieku Opdivo označujeme ako rok 1 až rok 5, predchádzajúce obdobie ako rok 0.

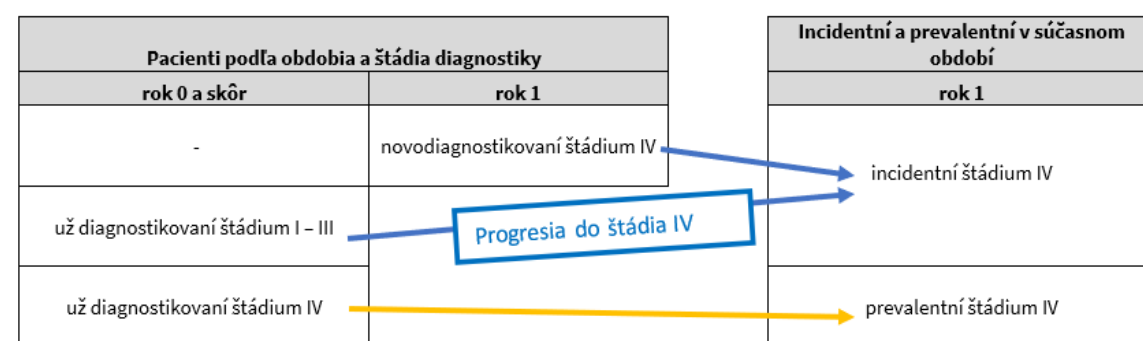
Podrobnú diskusiu k jednotlivým aspektom dopadu na rozpočet uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Neakceptujeme** predpoklad DR o zmene IO lieku Opdivo k 10/2024, predpokladáme skorší termín 08/2024.
- **Akceptujeme** spôsob odvodenia nákladu na 1 cyklus liečby NIV. Uvedený náklad korešponduje s dávkovaním podľa SPC a zohľadňuje RDI spôsobom, aký preferujeme pri FEM.
- **Akceptujeme** zloženie nahrádzanej liečby vychádzajúce z prieskumu DR, pričom do dopadu na rozpočet vstupuje priemer hodnôt zastúpenia jednotlivých liečiv v 2. a 3. línii.
- **Akceptujeme** kohortu pacientov, na ktorú DR aplikuje náklady na nahrádzanú liečbu EVE, PAZ, SUN a SOR, hoci táto kohorta zahŕňa aj pacientov aktuálne užívajúcich liek Opdivo v režime „výnimka“. V realite je nepravdepodobné, že by táto skupina pacientov v prípade, ak by nenastalo rozšírenie IO lieku Opdivo,

prešla na nahrádzanú liečbu EVE, PAZ, SUN a SOR. „Výnimkoví“ pacienti by pravdepodobne aj naďalej pokračovali s liečbou v uvedenom režime. Liek Opdivo je pravdepodobne vo „výnimkovom“ režime drahší ako lieky nahrádzanej liečby zahrnuté v BIA. Náklad na nahrádzanú liečbu, ktorý v realite zahŕňa aj Opdivo na výnimky, je tak v realite vyšší ako modeluje BIA. V BIA modeli je náklad na nahrádzanú liečbu nižší a čistý dopad vyšší ako môžeme v skutočnosti očakávať.

- **Neakceptujeme** náklady na 1 cyklus nahrádzanej liečby pre liečivá EVE, PAZ, SUN a SOR, nakoľko meníme náklady na komparátory PAZ, SOR a SUN v súlade s FEM tak, aby zodpovedali ZKL 03/2024.
- **Neakceptujeme** zotrvanie na liečbe pre všetky liečivá nahrádzanej liečby podľa TTD krivky NIV. Za klinicky hodnovernejšie považujeme nastavenie, kedy je zotrvanie na liečbe modelované pre každé liečivo samostatne v súlade s FEM. Zotrvanie na liečbe pre EVE sme nastavili podľa príslušnej TTD krivky, zotrvanie na liečbe pre ostatné liečivá komparačnej liečby (PAZ, SOR, SUN) sme nastavili podľa príslušnej PFS krivky.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu cieľovej populácie vhodných pacientov na liečbu podľa DR:
 - DR pri výpočte cieľovej populácie vychádzal z údajov o odhadovanej incidencii pre diagnózu C64 pre rok 2022 podľa Národného onkologického registra (NOR), čo predstavuje 1 466 pacientov (899 mužov, 567 žien). Uvedený výpočet nezahŕňal už diagnostikovaných – prevalentných pacientov vhodných na liečbu. V hodnotení 12B bol uvedený postup označený za zdroj neistoty.
 - NIHO v súlade s metodikou použitou v najnovších hodnoteniach preferuje výpočet cieľovej populácie vykonávať separátne pre pacientov z prevalentného a incidentného ramena. Prevalentní pacienti vhodní na liečbu budú všetci pacienti, ktorí majú mRCC k dátumu zmeny IO a spĺňajú podmienku líniovosti podľa požadovaného IO. Incidentní pacienti vhodní na liečbu budú pacienti, ktorým bude novodiagnostikovaný mRCC (IV štádium) v sledovanom období a pacienti, ktorí do metastatického ochorenia v tomto období sprogredujú z nižších štádií (Obrázok 22). Z dôvodu zjednodušenia predpokladáme pri incidentných pacientoch, že spĺňajú podmienku následnej liečby podľa požadovaného IO, t.j. predpokladáme u nich okamžitý nástup na následnú liečbu.

Obrázok 22: Názvoslovie pre výpočet cieľovej populácie mRCC



Zdroj: [NIHO]

- **Neakceptujeme** predpoklad DR, že 70 % pacientov s RCC tvoria pacienti v I.-III. štádiu a 30 % pacientov s RCC tvoria pacienti v IV. štádiu, nakoľko z uvedeného predpokladu nie je jasné, či sa jedná o pacientov už diagnostikovaných alebo novodiagnostikovaných. Pri percentuálnom zastúpení pacientov v jednotlivých štádiách sme vychádzali z údajov NOR pri incidencii a z údajov Modrej knihy ČOS 2018 pri prevalencii [64, 65]. Konkrétne podiely uvádzame nižšie pri odvodení počtu pacientov podľa NIHO.
- **Akceptujeme** predpoklad z prieskumu odborníkov, že 80 % so zhubných nádorov obličky (dg. C64) predstavuje karcinóm z renálnych buniek (RCC).
- **Neakceptujeme** predpoklad DR ohľadom ročného nárastu cieľovej populácie o 2 %. U novodiagnostikovaných pacientov používame medziročný nárast populácie odvodený z odhadovanej incidencie podľa NOR.
- **Neakceptujeme** spôsob zohľadnenia líniovosti pri výpočte cieľovej populácie.
 - Podľa prieskumu odborníkov 2. líniu liečby podstúpi 69 % pacientov podstupujúcich 1. líniu a 3. líniu podstúpi 61 % pacientov z 2. línie liečby (Obrázok 21). Pri výpočte scenára 2 v hodnotení 12B NIHO akceptovalo tento predpoklad DR, čím mylne potvrdilo, že rovnakým pacientom bude podaná 2. aj 3. línia liečby NIV. Tieto podiely boli navyše

chybne zapracované, keďže oba boli aplikované na počet pacientov v 1. línii, t.j. počet pacientov v 3. línii vychádzal z počtu pacientov v 1. línii, na ktorý sa aplikoval podiel 61 %.

- V NIHO nastavení pri aktuálnom hodnotení sme do výpočtu zahrnuli iba pacientov, ktorí užívajú NIV v 2. línii. Zahrnutím pacientov, ktorí užívajú NIV v 3. línii by sa predpokladala možnosť opakovaného podania NIV, kedy by NIV mohol byť podaný jednému pacientovi v 2. a následne aj v 3. línii. Opakovaná podávanie NIV v 3. línii nepovažujeme z klinického hľadiska za pravdepodobné, nakoľko by znamenalo, že pacientovi je po zlyhaní liečby NIV opäť podávaný NIV.

Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu podľa NIHO

Na základe diskusie vyššie uvádzame nami preferovaný spôsob odvodu cieľovej populácie spolu s penetráciou:

- Cieľová populácia z prevalentného ramena podľa NIHO (Tabuľka 46):
 - Pri výpočte vhodných pacientov z prevalentného ramena sme vychádzali z celkového odhadovaného počtu pacientov s dg. C64 v roku 2023, ktorý sme získali vlastným prepočtom. V prepočte bol použitý predpoklad, že počet prevalentných pacientov je daný dĺžkou prežívania a incidenciou ochorenia. Vychádzali sme z odhadu incidence NOR [64] pre dg. C64 v roku 2022 (absolútny počet prípadov 1 466) a z priemernej dĺžky prežívania s ochorením mRCC podľa FEM pre liečivá v nahrádzanej liečbe (■ mesiacov). Podľa NIHO prepočtu je počet prevalentných pacientov s dg. C64 v roku 2023 ■.
 - Na počet ■ pacientov, získaný podľa predchádzajúceho bodu, sme aplikovali predpoklad DR odvodený z prieskumu odborníkov, podľa ktorého má 80 % s dg C64 RCC.
 - Na základe uvedeného sme získali počet pacientov s RCC v roku 2023, t.j. ■ pacientov. Na tento počet pacientov sme aplikovali percentuálne zastúpenie prevalentných pacientov v IV. klinickom štádiu vo výške 6 %, ktorý sme prevzali z publikácie Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti 2018[65]. Vypočítali sme tak, že v IV. klinickom štádiu je ■ pacientov.
 - Z ■ pacientov 69 %, podľa odhadu odborníkov v prieskume DR, podstupuje 2. líniovú liečbu.
 - Cieľová populácia z prevalentného ramena predstavuje v roku 2024 ■ pacientov.
- Cieľová populácia z incidentného ramena podľa NIHO (Tabuľka 47) zahŕňa pacientov, ktorí v sledovanom období sprogredujú do IV. klinického štádia z nižších štádií v a novodiagnostikovaných pacientov:
 - Pri výpočte cieľovej populácie *sprogredovaných pacientov* do IV. štádia sme vychádzali z počtu prevalentných pacientov s dg. C 64 v roku 2023, konkrétne ■ prípadov (NIHO prepočet).
 - Na počet ■ pacientov, získaný podľa predchádzajúceho bodu, sme aplikovali predpoklad DR odvodený z prieskumu odborníkov, podľa ktorého má 80 % s dg C64 RCC. Získali sme takto počet pacientov s RCC v roku 2023 t.j. ■ pacientov.
 - Na počet ■ pacientov sme aplikovali percentuálne zastúpenie pacientov s dg. C64 v I.-III. a neznámom štádiu vo výške 94 % získanú z publikácie Modrá kniha ČOS pre rok 2018 [65]. Získali sme takto ■ pacientov v I.-III. a neznámom klinickom štádiu.
 - Na ■ pacientov sme aplikovali 1,9 % mieru progresie do IV. štádia. Mieru progresie sme vypočítali z údajov z Modrej knihy ČOS pre rok 2018 [65]. Tá udáva, že do IV. štádia sa z dôvodu relapsu/progresie z nižších štádií dostane v roku 2018 celkovo 440 pacientov. Údaj 440 pacientov sme vydělili predikovaným počtom pacientov v štádiách I.-III. v roku 2018 (23 287 pacientov), čím získalo mieru progresie 1,9 %.
 - Uvedeným postupom sme vypočítali počet pacientov progredujúcich do IV. klinického štádia t.j. ■ pacientov.
 - Zo ■ pacientov 69 %, podľa odhadu odborníkov v prieskume DR, podstupuje 2. líniovú liečbu, čo je ■ pacientov.
 - Pri výpočte cieľovej populácie z *novodiagnostikovaných* pacientov sme vychádzali z predikovaného počtu incidentných pacientov s dg C64 NOR pre roky 2024 - 2028, t.j 1 488 pacientov.
 - Z počtu 1 488 pacientov s dg C64 má 80 % pacientov RCC, podľa odhadu odborníkov v prieskume DR, t.j. 1 190 pacientov.
 - Podiel novo diagnostikovaných pacientov v IV. štádiu vo výške 20 % sme prevzali z dát NOR pre rok 2014 a aplikovali na počet 1 190 pacientov. Získali sme tak počet pacientov v IV. štádiu, t.j 234 pacientov.

- Z 234 pacientov 69 %, podľa odhadu odborníkov v prieskume DR, podstupuje 2. líniovú liečbu, t.j. **161** pacientov.
 - Cieľová populácia incidentných pacientov v IV. štádiu v roku 2024 je ■ pacientov (■ pacientov spregreovalo do IV. štádia a 161 pacientov bolo novo diagnostikovaných v IV. štádiu).
- **Akceptujeme** zahrnutie „výnimkových“ pacientov do cieľovej populácie. Uvedených 81 „výnimkových“ pacientov sme však odpočítali z kohorty pacientov „prevalentní pacienti začínajúci liečbu NIV“, nakoľko „výnimkoví“ pacienti už liečbu NIV začali a len v liečbe pokračujú.
- **Akceptujeme** s neistotou spôsob, akým DR zapracoval zotrvanie na liečbe pacientov v režime „výnimka“ a hromadný nástup „výnimkových“ pacientov do modelu BIA. Máme za to, že uvedený spôsob nadhodnocuje hrubý aj čistý dopad lieku Opdivo, najmä v prvých rokoch od rozšírenia IO. DR predpokladá, že 81 pacientov, ktorí sú momentálne liečení liekom Opdivo v indikácii mRCC v režime „výnimka“ prejde po rozšírení IO na liečbu v režime „kategorizácia“. V nastavení podľa DR 81 zmienovaných pacientov nastúpi na liečbu hromadne v prvom mesiaci a zotrúva na nej podľa TTD krivky pre NIV podľa FEM. Nastavenie podľa DR nezohľadňuje skutočnosť, že uvedení pacienti sú už rozlíčení a ich zotrvanie na liečbe tak bude kratšie ako u pacientov v štúdiu CheckMate 025. Prostredníctvom e-mailovej komunikácie sme (žiadost' o súčinnosť č. 1) požiadali DR o dodanie informácií o dĺžke doterajšej liečby „výnimkových“ pacientov na úrovni individuálnych patientskych dát (IPD). V prípade nedostupnosti IPD, NIHO požiadalo o dodanie údajov o priemernej dĺžke trvania doterajšej liečby u „výnimkových“ pacientov. Cieľom NIHO bolo upraviť nástup výnimkových pacientov na liečbu tak, aby bol v súlade s reálnym nástupom pacientov na liečbu. DR v odpovedi na súčinnosť č. 1 uviedol, že nedisponuje dátami o dĺžke liečby „výnimkových“ pacientov na úrovni individuálnych patientskych dát a ani údajom o priemernej dĺžke trvania. NIHO tak nedokázalo zapracovať zotrvanie na liečbe „výnimkových“ pacientov v súlade s realitou.
- **Akceptujeme** predpoklad DR o penetrácii trhu pre cieľovú populáciu incidentných pacientov v roku 1 na 20 % a v nasledujúcich rokoch na 59 %. V prípade prevalentných pacientov používame hneď v roku 1 cieľovú penetráciu 59 %.
 - Predpoklad o 59 % penetrácii je podobný (aj keď nižší) ako ročný potenciál vhodných pacientov podľa prieskumu u odborníkov (59% vs 60,8%). DR neuviedol zdroj predpokladu o penetrácii trhu. Český SUKL akceptoval postupne zvyšujúcu sa penetráciu trhu, ktorá bola v 1. roku na úrovni 30 % a v poslednom 5. roku na úrovni 70 %. Medziročné zvýšenie penetrácie bolo 10 percentuálnych bodov.
 - Pri prevalentnom ramene očakávame, že vo veľkej väčšine prípadov neexistujú klinické ani praktické dôvody, prečo by už v minulosti diagnostikovaní pacienti vhodní na liečbu začali liečbu po viac ako 2 rokoch.
- **Akceptujeme** rovnomerný nábeh pacientov začínajúcich liečbu v rámci roka.

Tabuľka 46: Výpočet vhodných pacientov z prevalentného ramena pre rok 2024 podľa NIHO

Riadok	Výpočet	Kritérium cieľovej populácie v zmysle navrhovaného IO	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
a	-	Počet všetkých prevalentných pacientov s dg. C64 v roku 2023		■	NIHO prepočet*
b	a*podiel	Z toho pacienti s RCC	80%	■	prieskum DR
c	b*podiel	Z toho pacienti v IV. klinickom štádiu (vhodní na 1. líniu)	6%	■	Modrá kniha 2018 ČOS
d	c*podiel	Z toho pacienti podstupujúci 2. líniu	69%	■	prieskum DR
f	d=f	Cieľová populácia z prevalentného ramena		■	

*prepočet vychádzal z odhadu incidencie NOR pre rok 2023

Zdroj: [NIHO prepočty]

Tabuľka 47: Výpočet vhodných pacientov z incidentného ramena pre rok 2024 podľa NIHO

Riadok	Výpočet	Kritérium cieľovej populácie v zmysle navrhovaného IO	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
a	-	Počet všetkých prevalentných pacientov s dg. C64 v roku 2023		■	NIHO prepočet*
b	a*podiel	Z toho pacienti s RCC	80%	■	prieskum DR
c	b*podiel	Z toho pacienti v I.-III. klinickom štádiu a neznáme	94%	■	Modrá kniha 2018 ČOS
d	c*podiel	Z toho progredujúci do IV. klinického štádia	1,9%	■	NIHO prepočet podľa Modrej knihy ČOS
e	d*podiel	Z toho pacienti podstupujúci 2. líniu	69%	■	prieskum DR
g	g=e	Cieľová populácia z progredovaných do IV KŠ		■	
h	-	Počet všetkých novo diagnostikovaných pacientov s diagnózou C64 pre rok 2024		1 488	odhad NOR
i	h*podiel	Z toho pacienti s RCC	80%	1 190	prieskum DR
j	i*podiel	Z toho pacienti v IV. klinickom štádiu	20%	234	NOR 2014
k	j*podiel	Z toho pacienti podstupujúci 2. líniu	69%	161	prieskum DR
l	l=k	Cieľová populácia z novo diagnostikovaných		161	
m	l+g	Cieľová populácia z incidentného ramena		■	

Zdroj: [NIHO prepočty]

Tabuľka 48: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO (plávajúce roky)

Plávajúci rok	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5
Nárast pacientov z predchádzajúceho roka		0,1%	0,1%	0,3%	0,3%
Incidentní pacienti vhodní na liečbu NIV	■	■	■	■	■
Penetrácia	20%	59%	59%	59%	59%
Incidentní pacienti začínajúci liečbu NIV (a)	■	■	■	■	■
Prevalentní pacienti vhodní na liečbu NIV (b)	■	-	-	-	-
Penetrácia (c)	59%	-	-	-	-
Prevalentní pacienti, ktorí už sú na liečbe v režime výnimka (d)	81				
Prevalentní pacienti začínajúci liečbu NIV (b*c-d=e)	■	■	■	■	■
Spolu noví pacienti liečeni NIV (a+e)	■	■	■	■	■

*v roku 1 na liečbu nastupuje aj 81 pacientov, ktorí boli doteraz liečení v režime „výnimka“

Zdroj: [NIHO prepočty]

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od rozšírenia IO vo výške ■ eur a čistý dopad vo výške ■ eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo spôsobu zohľadnenia pacientov užívajúcich v súčasnosti liek Opdivo vo výnimkovom režime, z nejasnej miery budúcej penetrácie a odhadu cieľovej populácie. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 49: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu NIV v danom roku	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Spolu počet liečených pacientov NIV	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri požadovanej úhrade (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklad na Opdivo pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Opdivo pri požadovanej úhrade (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg)	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Opdivo pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

Obdobie	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Pacienti začínajúci liečbu NIV v danom období	■	■	■
Pacienti z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Spolu počet liečených pacientov	■	■	■
Náklady na Opdivo pri požadovanej úhrade (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg) – hrubý dopad	■	■	■
Náklad na Opdivo pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg) – hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad lieku Opdivo pri požadovanej úhrade (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg)	■	■	■
Čistý dopad lieku Opdivo pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO (■ za 1x100mg; ■ za 1x40 mg)	■	■	■

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?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania 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 potvrdzujú prínos NIV bez identifikovaných výrazných strát na zdraví. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta a schopnosti sa o seba postarať má pozitívny vplyv na jeho okolie (opatrovateľov, rodinu). Ako etickú prekážku sme identifikovali nedostatočné množstvo klinických štúdií pre pacientov s iným ako svetlobunkovým typom RCC, z dôvodu nízkeho výskytu inej ako svetlobunkovej formy RCC. Prenositeľnosť výsledkov klinických štúdií na populáciu pacientov s Karnofského skóre <70 je obmedzená, nakoľko táto populácia nebýva často zahrnutá do klinických štúdií [1].

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie NIV, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, etické presvedčenie a pod.

Klinický odborník A sa vyjadril, že implementácia NIV neprináša ohrozenie profesionálnych hodnôt [1].

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Zdroje použité na úhradu NIV by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Dopad na rozpočet je diskutovaný v časti 6.

NICE ani patientska organizácia Kidney Cancer Support Network neidentifikovali problémy týkajúce sa rovnosti [1].

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

NIV je pripravovaný zdravotníckym pracovníkom a podávaný pacientovi ako intravenózna infúzia v onkologickom centre. Frekvencia podávania je 2 alebo 4 týždne. TKI a EVE pacient užíva sám perorálne vo forme tabliet alebo kapsúl [1]. Problémy na úrovni gastrointestinálneho traktu môžu ovplyvniť úroveň absorpcie perorálnych liekových foriem. V prípade podávania NIV je potrebné dochádzanie pacienta do onkologického centra, čo v porovnaní s komparátormi predstavuje dodatočnú záťaž pre pacienta.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môže liečbu NIV predpísať klinický onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník A uviedol, že NIV by mal predpisovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Podľa vyjadrení zástupcov pacientov z anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network je pre nich najdôležitejšie vyliečenie ochorenia, čo je však klinicky nepravdepodobné. Za dôležité považujú zmenšenie veľkosti nádoru, stabilizáciu ochorenia a každodennú kvalitu života. Očakávajú aj menší výskyt niektorých nežiaducich účinkov oproti TKI alebo EVE, ako je napríklad hnačka [1].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Aktuálne nie je na Slovensku štandardne hradená liečba v indikácii RCC, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov a poznatkov. NIV je v súčasnosti hradený zdravotnými poisťovňami na výnimku, prístup k terapii je obmedzený.

NIV je pacientom podávaný v zdravotníckom pracovisku (každé 2 alebo 4 týždne). Pre niektorých pacientov môže cestovanie do onkologického centra predstavovať problém – spojené s prípadnou potrebou sprievodu, finančnou a fyzickou náročnosťou v porovnaní s perorálnou formou TKI alebo EVE, ktoré pacient môže užívať doma.

Klinický odborník A uviedol, že v súčasnosti nemajú dobrý prístup k terapii NIV poisťenci Všeobecnej zdravotnej poisťovne a poisťovne Dôvera.

Reprezentanti anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network v hodnotení NICE zmieňujú zvýšenú nutnosť cestovania za liečbou, no je to podľa nich vyvážené lepšou kvalitou života a menším výskytom nežiaducich účinkov oproti TKI alebo EVE [1].

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

V hodnotení NICE je vo vstupoch od pacientov uvedené vyjadrenie pacienta, ktorý bol schopný po liečbe NIV pracovať a žiť relatívne normálny život. Reportovaná je aj redukcia v potrebe opatery a zlepšenie v oblasti vykonávania každodenných aktivít [1].

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Potrebné je pacienta informovať o možných imunitne podmienených nežiaducich účinkoch spojených s liečbou NIV a ich symptómoch a o potrebe ich hlásenia ošetrojúcemu lekárovi [1].

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

NIV sa môže podávať dospelým pacientom s RCC. Pacienti so súbežnými metastázami v mozgu, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s ich akoukoľvek anamnézou boli z klinických skúšaní s NIV vylúčení. Preto sa má NIV u týchto pacientov používať s opatrnosťou po individuálnom zvážení pomeru možných prínosov a rizík ošetrojúcim lekárom [1].

NIV sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertílno veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu, nakoľko nie sú dostupné údaje o použití NIV počas gravidity. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či prerušiť liečbu nivolumabom sa musí urobiť po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu [3].

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 informovaného 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): Mgr. Marek Juračka
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Ing. Kristína Kráľovičová
Autori: Mgr. Katarína Gáliková
Konzultácie a interná kontrola: Lucia Grajcarová, M.Sc.
Mgr. Filip Tomek
MUDr. Matej Palenčár
Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Pacientske organizácie: oslovené pacientske organizácie sa do hodnotenia nezapojili

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

Galikova K., Juracka M., Kralovicova K., Grajcarova L., Tomek F., Palencar M., Kozak D.: Liečivo nivolumab (Opdivo) v monoterapii dospelých pacientov na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 57; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, 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 pacientskych 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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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] Juracka M., Palencar M., Kozak D.; Liečivo nivolumab (Opdivo) na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v druhej alebo tretej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 12/B; 2023; Bratislava: NIHO. Dostupné na: <https://niho.sk/publikovane-projekty/>; použité 11/2023
- [2] European Association of Urology; RCC – Staging and classification systems. Dostupné na: <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma/chapter/staging-and-classification-systems>; použité 1/2024
- [3] SPC lieku Opdivo; dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=5330B; použité 12/2023
- [4] EMA, EPAR lieku Opdivo, dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>; použité 11/2023
- [5] EMA, OPDIVO Procedural steps taken and scientific information after the authorisation, dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, použité 01/2024
- [6] 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. Dostupné na: <https://niho.sk/publikovane-projekty/>; použité 01/2024
- [7] MZSR; Rozhodnutie o návrhu k žiadosti o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku 5329B Opdivo do ZKL; dostupné pod názvom S19923-2023-OddKCL-25611.pdf na <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25611>; použité 11/2023
- [8] MZSR; Rozhodnutie o návrhu k žiadosti o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku 5330B Opdivo do ZKL; dostupné pod názvom S19923-2023-OddKCL-25612.pdf na <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25612>; použité 11/2023
- [9] Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma, NICE, Technology appraisal guidance [TA417], 2016, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>
- [10] SUKL; Rozhodnutí o ukončení správného řízení SUKLS184898/2015; dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=SUKLS184898%2F2015+&data%5Bname%5D=opdivo&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat%5D=&data%5Bsubstance%5D=nivolumab&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=end>; použité 11/2023
- [11] SUKL; prehľad liečiv – liek Opdivo; dostupný na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0210773; použité 12/2023
- [12] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Opdivo a jeho prílohy. ID29937, 29936; dostupné na <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29936>; použité 11/2023
- [13] SPC lieku Afinitor (everolimus); dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_sk.pdf; použité 12/2023
- [14] SPC lieku Votrient (pazopanib); dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_sk.pdf; použité 12/2023
- [15] EMA, EPAR – Votrient; dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/votrient-epar-summary-public_en.pdf; použité 01/2024
- [16] SPC lieku Sutent (sunitinib); dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutant-epar-product-information_sk.pdf, použité 12/2023

- [17] SPC lieku Sorafenib Sandoz; dostupné na https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=8658D ; použité 12/2023
- [18] NICE; Final appraisal determination document; Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma; dostupné na <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/documents/html-content-2> ; použité 01/2024
- [19] Powles, T., Albiges, L., Bex, A., Grünwald, V., Porta, C., Procopio, G., ... & De Velasco, G. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 32(12), 1511-1519. dostupné na: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04493-8/fulltext#figures](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04493-8/fulltext#figures) ; použité 11/2023
- [20] Modrá kniha České onkologické společnosti 2023; dostupná na: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-ym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/> ; použité 11/2023
- [21] MZSR; Zoznam indikačných obmedzení 12/2023; dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202312>; použité 12/2023
- [22] Účet poistenca - Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ŠÚKL kódu lieku, diagnózy a pohlavia poistenca rok 2022; dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx ; použité: 11/2023
- [23] SPC lieku Cabometyx (kabozantinib); dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1416C ; použité 12/2023
- [24] Zoznam kategorizovaných liekov 12/2023, dostupný na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202312>; použité: 12/2023
- [25] SPC lieku Torisel; dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=46872 ; použité 12/2023
- [26] Clinical Trials, štúdia CheckMate 010; dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01354431> ; použité 12/2023
- [27] Clinical Trials, štúdia CheckMate 003; dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NC00730639?cond=Carcinoma.%20Renal%20Cell&term=Nivolumab&aggFilters=phase:1,status:com&rank=7> ; použité 12/2023
- [28] Amzal et al., Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma, PLOS ONE, 2017, dostupné 12/2023 z odkazu: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184423#sec014>
- [29] Clinical Trials, štúdia CheckMate 025; dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01668784?distance=50&cond=renal%20cell%20carcinoma&intr=Nivolumab%20&aggFilters=ages:adult,phase:3%204,results:with&rank=6> ; použité 12/2023
- [30] Motzer, R. J., Escudier, B., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., Tsykodi, S. S., ... & Tannir, N. M. (2020). Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*, 126(18), 4156-4167.
- [31] Escudier B. et al., Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial, *Journal of Clinical Oncology*, 7, no. 20 (July 10, 2009) 3312-3318., dostupné 09/2022 z odkazu: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.5511>
- [32] Motzer J. R. et al., Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors, *Cancer*, 116: 4256-4265, dostupné 12/2023 z odkazu: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fncr.25219>

[33] DR; Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny a ostatné prílohy; ID29937, 29936; odpoveď DR na výzvu č. 1 – NMA2; dostupné 01/2024 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29937>

[34] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774. Prístupné dňa 18.08.2022 z odkazu: <https://project.eortc.org/recist/wp-content/uploads/sites/4/2015/03/RECISTGuidelines.pdf>

[35] Clinical Trials, štúdia Target; dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00073307?term=NCT00073307&rank=1&tab=results#outcome-measures>; použité 03/2024

[36] Motzer, R.J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T.E., Porta, C., Bracarda, S., Grünwald, V., Thompson, J.A., Figlin, R.A., Hollaender, N., Kay, A., Ravaud, A. and (2010), Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma†. *Cancer*, 116: 4256-4265. <https://doi.org/10.1002/cncr.25219>

[37] Clinical Trials, štúdia Record-1, dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00410124?cond=RCC&term=record-1&intr=everolimus&rank=1&tab=results#outcome-measures>; použité 03/2024

[38] Euroqol; EQ-5D; <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>; použité 12/2023

[39] CheckMate 025 - 3. cut-off; Analysis of long-term efficacy outcomes from the CheckMate 025 (CM 025) trial comparing nivolumab (NIVO) vs everolimus (EVE) based on ≥ 7 years (yrs) of follow-up in pre-treated patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC); dostupné z: <https://clin.larvol.com/abstract-detail/ESMO%202022/58817820>; použité 01/2024

[40] Klinický protokol štúdie CheckMate 025, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fncr.33033&file=cncr33033-sup-0004-Revprot07.pdf>

[41] Supplement k štúdiu: Cella, D., Grünwald, V., Nathan, P., Doan, J., Dastani, H., Taylor, F., ... & Motzer, R. J. (2016). Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(7), 994-1003. dostupný na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5521044/>; použité 02/2024

[42] Protokol štúdie CheckMate 025, dostupný na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1510665>; použité v 01/2024

[43] EMA, Summary of risk management plan for OPDIVO (nivolumab), dostupné z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/opdivo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf; použité 12/2023

[44] NICE, Single Technology Appraisal Nivolumab for treated or metastatic renal cell carcinoma [ID853], Committee Papers, 2016, dostupné 12/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/documents/committee-papers-4>

[45] IQWiG, Nivolumab (renal cell carcinoma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, Extract, 2016, dostupné 08/2022 z odkazu: https://www.iqwig.de/download/a16-24_nivolumab_extract-of-dossier-assessment.pdf

[46] EMA, Opdivo Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0008, dostupné 09/2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0008-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf

[47] SMC, Nivolumab RCC assessment, No. 1188/16, dostupné 10/2022 z odkazu: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2049/nivolumab_opdivo_resubmission_final_may_2017_for_website.pdf

[48] SÚKL, Hodnocení nákladové efektivity léčivého přípravku Opdivo, 2016, spisová značka SUKLS184898/2015, dostupné 10/2022 cez vyhľadávanie na stránke: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>

- [49] Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., Szczylik, C., Oudard, S., Siebels, M., ... & Bukowski, R. M. (2007). Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356(2), 125-134.; dostupné na <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa060655>
- [50] Gore, M. E., Szczylik, C., Porta, C., Bracarda, S., Bjarnason, G. A., Oudard, S., ... & Bukowski, R. (2009). Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *The lancet oncology*, 10(8), 757-763.; dostupné na: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70162-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70162-7/fulltext)
- [51] NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
- [52] NICE; Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [TA827]; 10/2022; Dostupné 02/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta827/chapter/3-Committee-discussion>
- [53] NICE; Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [TA657]; 11/2020; Dostupné 02/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657/chapter/4-Committee-discussion>
- [54] Ara, R., & Brazier, J. E. (2010). Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in Health*, 13(5), 509-518.
- [55] NICE; Single technology appraisal (STA) - Pazopanib (Votrient®) for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC); dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2>
- [56] NICE; Pazopanib (Votrient®) for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2> ; použité 02/2024
- [57] Tolley, K., Goad, C., Yi, Y., Maroudas, P., Haiderali, A., & Thompson, G. (2013). Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European Journal of Health Economics*, 14, 749-759
- [58] NIHO; Daniel Kozák, M.Sc; Výstupy NIHO z pohľadu hodnotenia nákladovej efektivity dostupné na: https://fz.tnuni.sk/uploads/media/Kozak_FEK_XLV_NIHO_a_Nakladova_efektivita.pdf ; použité 03/2024
- [59] OAHTA 2021 – Databáza jednotkových nákladov/Január 2022; dostupná na: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov> ; použitá 01/2024
- [60] Motzer R.J., Porta C. et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 15(3): 286-296., 2014, dostupné 11/2022 z odkazu: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70030-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70030-0/fulltext)
- [61] Základné sadzby pre rok 2024; dostupné na: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2024?id=338 ; použité 03/2024
- [62] Katalóg prípadových paušálov, dokument KPP_2024 v1.2; dostupný na: <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast> ; použité 03/2024
- [63] Prieskum DR; Manažment diagnostiky a liečby pokročilého karcinómu z renálnych buniek (RCC), Správa z prieskumu 2022
- [64] NCZI; Vývoj incidencie výbraných zhubných nádorov podľa klinických štádií ochorenia; diagnózy MKCH C18-20; <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMjA3MGI0MTMtOGE4OS00NTFhLThkMmEtYzFhN2ZhYjMwOTdiliwidCl6jMxMGJhNTk1LTAxM2MtNDAYZC05ZWYyLWI1N2Q1ZjFkY2Q2MyIsImMiOjI9>
- [65] Vyzula, R., Modrá kniha ČOS. Masarykův onkologický ústav; Brno, 2018, ISBN 978-80-86793-44-3.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od klinického odborníka, ktorý by nemal akýkoľvek deklarovany konflikt záujmov podľa vyhlásenia.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo nivolumab (Opdivo) v monoterapii na liečbu pokročilého karcinómu z obličkových buniek po predchádzajúcej liečbe.

Uvedený vstup odborníka je zhodný so vstupom, ktorý bol pre NIHO dodaný v rámci hodnotenia 12B. Aktuálnosť údajov v uvedenom dotazníku NIHO overilo u odborníka, ktorý potvrdil stálu platnosť údajov aj pre potreby aktuálneho hodnotenia.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte 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	■
Pracovná pozícia	
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 (uvedte):

Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Objektívna odpoveď, odpoveď, PFS a OS 2. Zlepšenie prežívania nad 3 mesiace, 3. Ano
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Neviem 2. Nie
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nie je používané ani v rámci SPC bohužiaľ, dany liek patri jednoznačne do 1 línie do kombinácie s TKI ev Ipi, to že riešime jeho zaradenie do 2 a 3 línie svedčí kde sa nachádzame, jeho prínos by bol jednoznačnejší v 1 línií
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Standardne – histologizaia 2. Nivo je k dispozícii na výnimku, comparator Cabozantinib 3. Nie 4. Everolimus, sorafenib, pazopanib
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Poistenci VZP DOVERA
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Nie
G0009 Kto by hodnotené 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"> • • •

Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab pre 2 a 3 liniu by mal byť standardne dostupný • Je potrebné hlavne aby bol dostupný v 1lnii do kombinácie s TKI a Ipi • • • • 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie. V hodnotení sú použité stanoviská anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network a patientske vstupy, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia NICE pre nivolumab [1].

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie. V hodnotení sú použité stanoviská anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network a patientske vstupy, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia NICE pre nivolumab [1].

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva NIV v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 17.01.2024 (ID návrhu 29937) 11.01.2024 (ID návrhu 29936)	Dátum odpovede: 26.01.2024	
Doplniť výsledky nižšie uvedených ukazovateľov klinickej účinnosti štúdie CheckMate 025 (CA-209-025): <ul style="list-style-type: none"> celkové prežívanie (OS) miera celkovej objektívnej odpovede (ORR) prežívanie bez progresie (PFS) pri minimálnej dĺžke sledovania 87,7 mesiacov (najnovší cut-off dát) formou publikácie, alebo ak výsledky neboli publikované formou reportu s primeraným štatistickým spracovaním.	DR poskytol požadované výsledky.	Odpoveď akceptujeme.
Aktualizovať NMA použitú na odvodenie prínosov NIV vs. SOR a porovnanie SOR vs. EVE v ukazovateľoch OS a PFS o výsledky z najnovšieho data cut-off štúdie CheckMate 025 (minimálna dĺžka sledovania 87,7 mesiacov) a prípadne aj o výsledky z iných štúdií v sieti (ak sú dostupné novšie údaje). Dodať uvedenú NMA. Zpracovať uvedenú aktualizáciu NMA do FEM.	DR aktualizáciu NMA o výsledky z najnovšieho data cut-off štúdie CheckMate 025 (minimálne dĺžka sledovania 87,7 mesiacov) nevykonal. DR opätovne poskytol NMA s výsledkami pri minimálnej dĺžke sledovania 64 mesiacov, ktoré boli dodané NIHO v rámci hodnotenia 12B.	Odpoveď akceptujeme. Nakoľko neočakávame zásadný vplyv nových dát na výsledky klinickej účinnosti, akceptujeme výsledky pri minimálnej dĺžke sledovania 64 mesiacov.
Dodať prieskum odborníkov s popisom metodiky a podrobnými výsledkami, ktorý DR realizoval za účelom zaradenia lieku Opdivo do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) v rámci konania ID25611 a ID 25612 (NIHO hodnotenie 12B).	DR doložil výsledky uvedeného prieskumu	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 12.05.2022	Dátum odpovede: 19.05.2022	
Predložiť metodiku výpočtov hodnôt utilít pre jednotlivé zdravotné stavy (PD: Progresia ochorenia; PF: Bez progresie ochorenia). Predložiť analýzu dát, ktorá odôvodňuje použitie vyšších utilít u pacientov na liečbe NIV v zdravotných stavoch PD a PF v	DR v odpovedi opísal metodiku, spôsob zberu dát a dodal dáta potvrdzujúce štatistickú signifikanciu rozdielu v kvalite života v závislosti od príslušnosti k liečebnému ramenu – t.j. príslušnosť k liečebnému ramenu	Odpoveď akceptujeme.

<p>porovnaní s pacientami na komparačnej liečbe - t.j. predložiť analýzu, ktorá preukazuje efekt NIV na kvalitu života nad rámec prínosu v dosahovaní PFS.</p>	<p>má štatisticky signifikantný vplyv na kvalitu života.</p>	
<p>Predložiť dáta, na základe ktorých DR predpokladá dlhotrvajúci benefit liečby NIV v kvalite života aj po ukončení liečby NIV, t.j. ktoré odôvodňujú použitie vyšších utilít v ramene NIV v stave PD v rámci celoživotného horizontu.</p>	<p>DR nepredložil adekvátnu argumentáciu, ktorá by opodstatňovala použitie vyšších utilít v PD stave v NIV ramene v celoživotnom horizonte.</p>	<p>S neistotou akceptujeme. Argumentáciu DR však považujeme za nedostatočnú.</p>
<p>Dodať dáta o dĺžke trvania následnej liečby v štúdiu CheckMate 025.</p>	<p>Dĺžku trvania následnej liečby v štúdiu CheckMate 025 nemá slovenský zástupca DR aktuálne k dispozícii. Slovenský zástupca uviedol, že dáta boli u DR vyžiadané a v prípade, ak budú dodané, tak budú NIHO poskytnuté.</p>	<p>Dáta o dĺžke trvania následnej liečby v štúdiu CheckMate 025 neboli do termínu zverejnenia hodnotenia NIHO poskytnuté. Pôvodné nastavenie sme akceptovali vzhľadom na nízky dopad na výsledok.</p>
<p>Dodať dáta o pacientoch, ktorí nastupujú na liečbu liekom Opdivo v modeli BIM (z angl. Budget Impact Model) v režime „výnimka“. NIHO žiadalo DR o informácie týkajúce sa dĺžky doterajšej liečby a líniovosť liečby.</p>	<p>DR nemá k dispozícii žiadne dáta o „výnimkových“ pacientoch, preto požiadal zdravotné poisťovne, aby mu požadované dáta poskytli. DR prisľúbil ich dodatočné zaslanie NIHO v prípade, ak ich obdrží do termínu zverejnenia hodnotenia.</p>	<p>Dáta o pacientoch v režime „výnimka“ neboli do termínu zverejnenia hodnotenia NIHO poskytnuté. Odpoveď akceptujeme, hoci nedostupnosť týchto dát vnáša do modelovania výraznú neistotu.</p>

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 51: NMAs Checklist validity

Study reference	Amzal B. et al., 2017 []	NMA 2 (DR) [12]
RELEVANCE		
Is the population relevant?	Yes	Yes
Are any relevant interventions missing?	No	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes ¹²	Yes ¹³
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes	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	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No	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?	Yes	Yes
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?	Yes	Yes
Analysis methods		
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes	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?	N/A	N/A
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	N/A	N/A
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	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Unclear	No
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	N/A	N/A
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	N/A	N/A
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	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes	Yes

¹² safety and quality of life was not evaluated

¹³ NMA did not include quality of life comparison, comparative safety data available

16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Yes	Yes
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes	No
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	No	No
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Unclear	Unclear
Interpretation of findings		
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes	Yes
Conflict of interests		
21. Were there any potential conflicts of interest?	Unclear ¹⁴	Unclear ¹⁵
22. If yes, were steps taken to address these?	N/A	N/A

¹⁴ Sponsor is Ipsen Pharma SAS

¹⁵ created by Parexel, submitted by MAH