

Liečivo nivolumab (Opdivo) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov s pokročilým HER2-negatívnym adenokarcinómom žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka v prvej línii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

36579

36580

ATC skupina:

L01FF01

ŠÚKL kód:

5330B

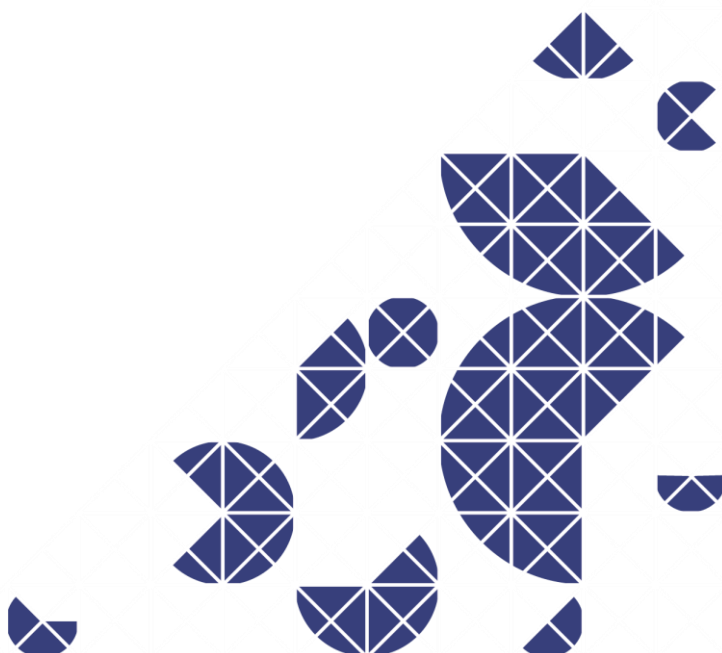
5329B

Publikované dňa:

18.07.2025

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie: L171

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	23
3.4. Opis intervencie (B0001)	24
3.5. Registrácia technológií (A0020)	25
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	26
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	26
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	26
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	26
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	29
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	29
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	29
4.3. Výsledky účinnosti	34
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	41
4.5. Výsledky bezpečnosti	42
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	46
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	48
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	48
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	48
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	60
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	61
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	63
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	63
6.2. Základný scenár predložený DR	63
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	64
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	66
7.1. Etická analýza	66
7.2. Organizačné aspekty	67
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	67
7.4. Právne aspekty	68
8. Zdroje	70
9. Appendix	72
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	72
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	72
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	74
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	74
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	75

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Kritériá zaradenia štádií GAC na základe TNM klasifikácie	19

Tabuľka 3: TNM klasifikácia pre klinické štádia AC pažeráka	21
Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných kombinácií v 1L podľa odborníkov na Slovensku	24
Tabuľka 5: Zastúpenie liečiv v 2L a 3L podľa odborníkov na Slovensku	24
Tabuľka 6: Dávkovacia schéma liečiv v prvej línii pri liečbe pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým GAC, GEJ alebo OEC	27
Tabuľka 7: Zastúpenie komparatívnych liečebných režimov v 1L lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, GEJ alebo pažeráka	27
Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií	30
Tabuľka 9: Základné charakteristiky pacientov v subpopulácii PD-L1 CPS 5 v štúdii CheckMate 649	32
Tabuľka 10: Prehľad vykonaných analýz v štúdii CheckMate 649	34
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie CheckMate 649 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5	35
Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie CheckMate 649 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5	39
Tabuľka 13: Hodnoty AIC a BIC pre extrapolácie OS v ramene NIVO + ChT a ramene ChT	50
Tabuľka 14: Hodnoty AIC a BIC pre extrapolácie PFS v ramene NIVO + ChT a ramene ChT	53
Tabuľka 15: Hodnoty utilít/disutilít použitých v modeli	56
Tabuľka 16: Prehľad modelovaných AE	56
Tabuľka 17: Hodnoty AIC a BIC pre extrapolácie TTD kriviek	57
Tabuľka 18: Hodnoty RDI použité v modeli	58
Tabuľka 19: Podiely následnej liečby v 2. a 3. línii	59
Tabuľka 20: Náklady na liečivá v následnej liečbe	59
Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR	60
Tabuľka 22: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení	61
Tabuľka 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	61
Tabuľka 24: Odvodenie počtu pacientov podľa DR	63
Tabuľka 25: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky.	64
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (predstavuje zároveň aj plávajúce roky)	64
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky (predstavuje zároveň aj plávajúce roky)	65

Obrázky

Obrázok 1: Anatómia žalúdka a GEJ	17
Obrázok 2: Päť vrstiev žalúdka	19
Obrázok 3: Dizajn štúdie CheckMate 649	31
Obrázok 4: Kaplan-Meierove (KM) dáta pre OS z DCO 08/2022 štúdie CheckMate 649	36
Obrázok 5: Analýza podskupín pre OS zo štúdie CheckMate 649	37
Obrázok 6: KM dáta pre PFS z DCO 08/2022 štúdie CheckMate 649	38
Obrázok 7: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa EQ VAS	40
Obrázok 8: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa EQ-5D	40
Obrázok 9: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa FACT-Ga	41
Obrázok 10: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa GaCS	41
Obrázok 11: Prehľad AE z akejkoľvek príčiny z 1. analýzy štúdie CheckMate 649	43
Obrázok 12: Prehľad IMAE z 1. analýzy štúdie CheckMate 649	44
Obrázok 13: Výsledky bezpečnosti v štúdii CheckMate 649 z DCO 08/2022 (min. sledovanie 36 mesiacov, zahrňa iba TRAE)	45
Obrázok 14: Schéma farmakoeconomického modelu	49
Obrázok 15: KM dáta a extrapolácie pre OS v horizonte 80 mesiacov	51
Obrázok 16: KM dáta a extrapolácie pre OS v horizonte 400 mesiacov	52
Obrázok 17: KM dáta a extrapolácie pre PFS v horizonte 80 mesiacov	54
Obrázok 18: KM dáta a extrapolácie pre PFS v horizonte 400 mesiacov	55
Obrázok 19: Modelované TTD (kombinované KM dáta a extrapolácia)	58

Použité skratky

5-FU	5-fluórouracil
AC	Adenokarcinóm, z angl. adenocarcinoma
ACS	Americká rakovinová spoločnosť, z angl. American Cancer Society
AE	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
AIC	Akaikeho informačné kritérium, z angl. Akaike information criterion
AJCC	Americký spoločný výbor pre rakovinu, z angl. American Joint Committee on Cancer
BIA	Bayesovo informačné kritérium, z angl. Bayesian Information Criterion
BICR	Zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie, z angl. Blinded Independent Central Review
CAP	Kapecitabín
CAPOX	Režim kapecitabín + oxaliplatina
CPS	Kombinované pozitívne skóre, z angl. combined positive score
CT	Počítačová tomografia, z angl. Computed Tomography
DCO	Dátum ukončenia zberu dát, z angl. Data-Cut Off
dMMR	Deficit opravy chybné spárovaných báz, z angl. Deficient MisMatch repair
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina, angl. Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny, z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-3L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 3 úrovne odpovede
ERG	Skupina pre hodnotenie dôkazov, z angl. Evidence Review Group
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
FACT-G	Funkčné hodnotenie liečby rakoviny - všeobecné, z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Ga	Funkčné hodnotenie liečby rakoviny - žalúdočné, z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FOLFOX	Režim 5-fluórouracil + leukovorín + oxaliplatina
GAC	Adenokarcinóm žalúdka, z angl. Gastric AdenoCarcinoma
GEJ	Gastroezofageálne spojenie, z angl. Gastroesophageal Junction
GERD	Gastroezofágová refluxová choroba, z angl. Gastroesophageal reflux disease
HER-2	Receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor, z angl. Human Epidermal growth factor Receptor 2
HR	Pomer rizík, z angl. Hazard Ratio
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. Health Technology Assessment
ChT	Chemoterapia
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-Utility Ratio
IgG	Imunoglobulín typu G
IHC	Imunohistochemia
IMAE	Imunitne sprostredkované AE
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. Intention to treat
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov, z angl. Medical Subject Headings
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

MSI-H	Vysoká mikrosatelitová nestabilita, z angl. Microsatellite Instability-High
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	Nivolumab
OEC	Karcinóm pažeráka, z angl. Oesophageal Cancer
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
OX	Oxaliplatina
OZ	Občianske združenie
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD-L1	Ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1, z angl. Programmed cell Death-Ligand 1
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PFS	Prežívanie do progresie, z angl. Progression-Free Survival
PSM	Model rozdeleného prežívania, z angl. Partition Survival Model
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia, z angl. Randomized Controlled Trial
RECIST 1.1	Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch, z angl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumor
SAE	Závažné nežiaduce udalosti, z angl. Serious Adverse Events
SCC	Skvamocelulárny karcinóm, z angl. squamous-cell carcinoma
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRAE	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. Treatment Related Adverse Events
TTD	Zotrvanie na liečbe, z angl. Time To Discontinuation
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny, z angl. Union for International Cancer Control
VAS	Vizuálna analógová stupnica, z angl. Visual Analogue Scale
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 liečba dospelých pacientov s pokročilým HER2-negatívnym adenokarcinómom žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka v prvej línii v kombinácii s chemoterapiou, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za 40 mg balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 435 € a maximálne ■■■ € za 100 mg balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 114 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2025.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou neistotou, 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 ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je 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

- Rakovina žalúdka a rakovina pažeráka patria medzi najčastejšie príčiny úmrtí na rakovinové ochorenia. Príznaky bývajú oneskorené a zahŕňajú dyspepsi, nevoľnosť, nadúvanie, stratu chuti do jedla, stratu hmotnosti, bolesť brucha, dysfágiu, chrapot, pálenie záhy, bolesť na hrudníku a ďalšie. Oneskorené a nešpecifické príznaky vedú k oneskorenej diagnostike a zlej prognóze pacientov. Pokročilé a metastatické ochorenie má nízku mieru 5-ročného prežitia a cieľom liečby je najmä spomalenie progresie a zlepšenie príznakov a kvality života. Na Slovensku momentálne nie je dostupná v tejto indikácii žiadna imunoterapia, čo predstavuje nenaplnenú medicínsku potrebu. Podľa odborníka má liečba nivolumabom u cieľovej populácie pacientov jasný benefit s manažovateľnou toxicitou.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **NIVO + ChT** = nivolumab + chemoterapia (CAPOX = kapecitabín + oxaliplatina alebo FOLFOX = 5-fluórouracil + leukovorín + oxaliplatina)
- Komparátor:
 - **ChT = chemoterapia** (CAPOX = kapecitabín + oxaliplatina alebo FOLFOX = 5-fluórouracil + leukovorín + oxaliplatina)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **NIVO + ChT preukázal prínos v liečbe pacientov s pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka, gastroezofageálneho spojenia** (z angl. Gastroesophageal Junction, GEJ) **a pažeráka v prvej línii liečby oproti samotnej ChT**. Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie CheckMate 649, ktorá porovnávala liečbu intervenciou NIVO + ChT voči komparátoru ChT u populácie pacientov s predtým neliečeným neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka, GEJ a pažeráka. Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1.
- **Celkové prežívanie** (z angl. overall survival, OS): medián OS pri minimálnom sledovaní 60 mesiacov predstavoval 14,4 mesiaca v ramene NIVO + ChT a v ramene ChT 11,1 mesiaca. **Pomer rizík** (z angl. Hazard Ratio, HR) pre OS **bol 0,70** (95 % CI 0,61 – 0,81). Tento výsledok bol štatisticky významný. Odhadovaná miera 5-ročného prežitia je 16 % v ramene NIVO + ChT a 6 % v ramene ChT.
- **Prežívanie bez progresie** (z angl. progression-free survival, PFS): medián PFS bol pri minimálnom sledovaní 60 mesiacov 8,3 mesiaca v ramene NIVO + ChT a 6,1 mesiaca v ramene ChT. **HR = 0,71** (95 % CI 0,61 – 0,82). Tento výsledok bol štatisticky významný. Odhadovaná miera 3-ročného prežitia bez progresie je 13 % v ramene NIVO + ChT a 8 % v ramene ChT.

- **Kvalita života:** zlepšenie kvality života pri liečbe NIVO + ChT oproti ChT nebolo štatisticky ani klinicky významné. Rozdiel v kvalite života medzi NIVO + ChT a ChT v jednotlivých stavoch pred progresiou a po progresii nebol na základe údajov predložených DR preukázaný.
- **Bezpečnosť:** liečba NIVO + ChT je spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE) stupňa ≥ 3 (69 % v ramene NIVO + ChT, 60 % v ramene ChT), vyšším výskytom závažných AE (54 % v ramene NIVO + ChT a 44 % ramene ChT) a väčším počtom úmrtí v dôsledku AE (16 pacientov v ramene NIVO + ChT, 4 pacienti v ramene ChT). Špecifickými AE sú imunitne sprostredkované AE, ktoré sa vyskytovali vo vyššej miere v ramene NIVO + ChT (14 % v ramene NIVO + ChT, 6 % v ramene ChT).
- **Limitáciou štúdie CheckMate 649** je otvorený dizajn, PFS však bolo hodnotené zaslepenou komisiou. Externá validita môže byť znížená rozdielmi medzi inklúznymi a exklúznymi kritériami štúdie a klinickou praxou na Slovensku. Dôkaz zo štúdie CheckMate 649 zahŕňa iba pacientov, ktorí boli vo výkonnostnom stave ECOG 0 – 1.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **NIVO pri požadovanej výške úhrady 435 € za 40 mg balenie a 1 114 € za 100 mg balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol NIVO + ChT voči samotnej ChT ICUR vo výške 59-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 68-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje NIVO + ChT ICUR voči ChT vo výške 74-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68-tisíc €/QALY. NIVO + ChT dosahuje klinický prínos voči ChT + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

Aby liek Opdivo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za 40 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 435 € a úhrada za 100 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 114 €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je modelovanie celkového prežívania pacientov a použité hodnoty utilít. Táto neistota je znížená zapracovaním vyprchania účinku.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Zapracovanie vyprchania vplyvu liečby NIVO (-20-tisíc €/QALY).
- Zapracovanie aktuálnych úmrtnostných tabuliek (zanedbateľný vplyv)

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Opdivo pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Opdivo vo výške ■■■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nezahrnutia v súčasnosti vhodných pacientov.**

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Opdivo sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0 – 1, nakoľko v štúdii CheckMate 649 boli zaradení iba pacienti s ECOG skóre 0 – 1.

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

Podanie žiadosti o kategorizáciu	14.3.2025
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	15.3.2025
Zverejnenie projektového protokolu	2.6.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	18.7.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	126 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva nivolumab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s HER-2 negatívnym, pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka s expresiou PD-L1 v kombinácii s CPS ≥ 5 v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa 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

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • Zhubný nádor žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka • MKCH-10¹: C15.- C16.- • MeSH²: Stomach neoplasms, Esophageal Neoplasms Populácia podľa EMA³ • V kombinácii s kombinovanou chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine na liečbu prvej línie pokročilého alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka negatívneho na HER-2 u dospelých pacientov, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s kombinovaným pozitívnym skóre (combined positive score, CPS) ≥ 5 Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • V kombinácii s kombinovanou chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine indikované na liečbu prvej línie pokročilého alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka negatívneho na HER-2 u dospelých pacientov, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s kombinovaným pozitívnym skóre (combined positive score, CPS) ≥ 5 • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ)
Intervencia (z angl. Intervention)	Nivolumab (NIVO) + režim CAPOX (kapecitabín + oxaliplatina) • Nivolumab (NIVO) je ľudská monoklonálna protilátka (human monoclonal antibody, HuMAb) imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2. Odporúčaná je dávka 360 mg NIV podávaného intravenózne počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine (CAPOX) podávanou každé 3 týždne. Liečba NIV sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov. • Kapecitabín (CAP) je necytotoxický karbamát fluoropyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekursor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-fluóruracil (5-FU). Odporúčaná dávka kapecitabínu v kombinovanej liečbe je 1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. DR predpokladá dávku 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne 1. až 14. deň každé tri týždne ako súčasť režimu CAPOX.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	Oxaliplatina (OX) je antineoplastická účinná látka patriaca do novej skupiny platinových zlúčenín, ktorá má vďaka svojej štruktúre silnejší protinádorový účinok a má byť účinná aj pri rezistencii na cisplatinu. Aktívny metabolit oxaliplatiny sa kovalentne viaže na DNA a vytvára inter- aj intra- krížové väzby, čím dochádza k porušeniu syntézy DNA. DR predpokladá dávku 130 mg/m² intravenózne v 1. deň každé tri týždne ako súčasť režimu CAPOX. Nivolumab (NIVO) + režim FOLFOX (5-FU + leukovorín + oxaliplatina) Nivolumab (NIVO) je popísaný pri kombinácii s režimom CAPOX. V rámci režimu FOLFOX sa odporúča užívať 240 mg NIVO podávaného intravenózne počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine (FOLFOX) podávanou každé 2 týždne. Liečba NIVO sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov. 5-FU je analóg uracilu, komponentu RNA, ktorý pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit a inhibuje syntézu DNA, blokáciou premeny kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. DR predpokladá dávku 400 mg/m² intravenózne na 1. deň a v dávke 1 200 mg/24 hodín formou kontinuálnej i.v. infúzie počas 1. a 2. dňa (t. j. celkovo 2 400 mg/m² počas 48 hodín) každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX. Oxaliplatina (OX) je popísaná vyššie pri režime CAPOX. DR predpokladá pre OX dávku 85 mg/m² podávanú intravenózne v 1. deň každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX. Leukovorín (kalciumfolinát) je aktívny metabolit kyseliny folínovej a základný koenzým pre syntézu nukleovej kyseliny pri cytotoxickej terapii. Kalciumfolinát sa často používa pri biochemickej modulácii 5-FU na zvýšenie jeho cytotoxického účinku. Podľa SPC sa používajú rôzne dávkovacie schémy a určenie počtu opakovaní terapeutických cyklov je ponechané na úvahe klinického lekára. DR uvádza pre leukovorín dávku 400 mg/m² každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX. MeSH: nivolumab, 5-fluorouracil, cisplatin, capecitabine, oxaliplatin
Komparátor (z angl. Control)	Chemoterapia (režim CAPOX alebo FOLFOX) DR predpokladá rovnaké dávkovanie ako keď sú liečivá súčasťou intervencie. MeSH: capecitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežítie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival; prežítie do progresie) Kvalita života: HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: - 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 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich

⁴ 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.

Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnotenie (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

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, farmakoekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenia NIHO č. L137 a L139.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstup od klinického odborníka a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmakoekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstup od klinického odborníka, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmakoekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstup od klinického odborníka, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstup od klinického odborníka, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

Vysvetlenia k 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 klást zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 6.5.2025 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie NICE.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité hodnotenie NIHO L137 a L139 a štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované autormi (VD, KC a VV) a kontrolované supervízormi (FT, IP).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 30.5.2025.

V rámci zapojenia odborníkov bola (2.6.2025) oslovená relevantná lekárska odborná spoločnosť. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Na základe predchádzajúcej spolupráce sme 3.6.2025 oslovili aj ďalšieho odborníka. Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník.

Oslovili sme patientsku organizáciu Liga proti rakovine (30.5.2025). Do hodnotenia sa nezapojila.

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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené 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 oplatíť 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 hrazeným 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 odporúčime 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	Aká 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)

Ochorenie [1, 2, 3]

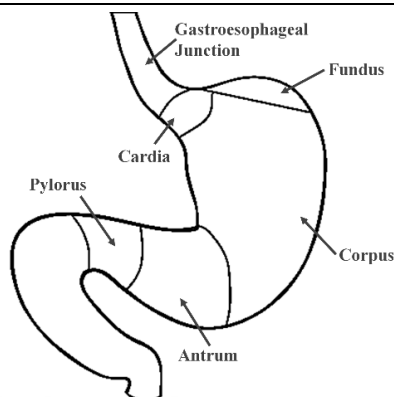
Rakovina žalúdka, gastroezofageálneho spojenia a pažeráka patrí medzi závažné zhubné ochorenia tráviaceho traktu.

Karcinóm žalúdka (zhubný nádor žalúdka, diagnóza C16.- podľa MKCH-10) označuje závažné malígne ochorenie vznikajúce v oblasti medzi gastroezofageálnym spojením (z angl. gastroesophageal junction, GEJ) a pylorom (Obrázok 1). Celosvetovo ide o piate najčastejšie diagnostikované zhubné nádorové ochorenie a zároveň aj o piatu najčastejšiu príčinu úmrtí spojenú s rakovinou pre obe pohlavia spolu. Hrubá incidencia karcinómu žalúdka v Európe je 18,1 prípadov na 100 000 obyvateľov (10. najčastejší typ rakoviny). Na Slovensku je to 14,6 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok 2022. Väčšinové zastúpenie (90 – 95 % všetkých prípadov) majú adenokarcinómy vznikajúce zo žľazového epitelu sliznice vystielajúcej vnútro žalúdka.

- Adenokarcinómy žalúdka (z angl. gastric adenocarcinoma, GAC) sa delia podľa lokalizácie na adenokarcinómy kardie žalúdka (oblasť kardie je vrchná časť žalúdka, ktorá sa spája s pažerákom) a nekardiálne GAC (hlavná časť žalúdka; fundus, telo (corpus), antrum, pylorus; Obrázok 1). Vývoj GAC zvyčajne zahŕňa pomalú postupnú evolúciu cez kaskádu prekanceróznych lézií, pri ktorej dochádza k sekvenčným histopatologickým zmenám v žalúdočnej sliznici vrátane atrofickej gastritídy so stratou množstva parietálnych buniek, intestinálnej metaplázie a dysplázie, ktoré nakoniec vedú ku vzniku karcinómu.
- Adenokarcinómy GEJ vznikajú postupným procesom v oblasti kardie (Obrázok 1). Anatomicky sú nádory GEJ podobné adenokarcinómu distálneho pažeráka a liečia sa podobne ako karcinómy pažeráka alebo žalúdka.

Pri pokročilom štádiu sa nádor rozširuje zo žalúdka alebo GEJ aj do ostatných častí tela (metastázuje). Štádium ochorenia sa klasifikuje stupňami 0 – IV (viď Tabuľka 2 v časti 3.2). Väčšina prípadov GAC alebo adenokarcinómov GEJ je diagnostikovaná až v pokročilom štádiu (neresekovateľnom alebo metastatickom, stupeň III – IV).

Obrázok 1: Anatómia žalúdka a GEJ



Zdroj: [2]

Karcinóm pažeráka (z angl. oesophageal cancer, OEC, diagnóza C15.- podľa MKCH-10) je zhubný nádor, ktorý začína v sliznici pažeráka a rastie smerom von k svalovej vrstve. Pažerák je trubicový orgán, ktorý spája hrdlo so žalúdkom. Na základe histologického typu existujú dve hlavné podskupiny karcinómov pažeráka:

- Skvamocelulárny karcinóm (z angl. squamous-cell carcinoma, SCC) z výstelkového epitelu. SCC sa tvorí v skvamózných bunkách, čo sú tenké ploché bunky vystielajúce pažerák. Nachádza sa najčastejšie v hornej a strednej časti pažeráka. SCC predstavuje 90 % prípadov rakoviny pažeráka na celom svete.
- Adenokarcinóm (z angl. adenocarcinoma, AC) zo žľazového epitelu. AC začína v žľazových (sekrečných) bunkách (sú to bunky umiestnené vo výstelke pažeráka, ktoré produkujú a uvoľňujú tekutiny, ako je hlien) a zvyčajne sa tvorí v dolnej časti pažeráka, blízko žalúdka. Incidencia AC stúpa – v západných krajinách, najmä v USA a Austrálii, stúpol výskyt AC od 70. rokov viac ako sedemnásobne. Predpokladá sa, že vo vysokopríjmových krajinách bude incidencia AC vyššia ako incidencia SCC.

V roku 2022 bola rakovina pažeráka siedmou najčastejšou príčinou úmrtí spomedzi rakovinových ochorení (okrem nemelanómovej rakoviny kože). V incidencii bola rakovina pažeráka na 11. mieste na svete. V Európe bola OEC v incidencii na 19. mieste a v úmrtnosti na 13. mieste.

Rizikové faktory ochorenia [2, 3]

Medzi hlavné rizikové faktory, ovplyvňujúce vznik karcinómu žalúdka alebo GEJ patrí infekcia *Helicobacter pylori* (baktéria prežívajúca v žalúdku a spôsobujúca chronický zápal alebo žalúdočné vredy; odhaduje sa, že 50 % svetovej populácie je infikovaných touto baktériou a u asi 1 % neliečených pacientov dochádza časom k vzniku karcinómu), životospráva a spôsob stravovania (zvýšený príjem solí, nitritov a nitrátov, nízky príjem ovocia a zeleniny, obezita, fajčenie, konzumácia alkoholu, expozícia azbestu), pohlavie (prevalencia častejšia u mužov), vyšší vek (GAC sa najčastejšie vyskytuje u pacientov starších ako 65 rokov). Ochorenia ako chronická gastritída, adenomatózne polypy žalúdka, gastroezofageálny reflux, perniciózna anémia, intestinálna metaplázia, postgastrektomické kýpte žalúdka, dysplázia žalúdočného epitelu, Menetrierova choroba (hypertrofická gastropatia), infekcia Epstein-Barrovej vírusom, chronický peptický vred alebo predchádzajúca operácia žalúdka môžu byť predispozíciou pre vznik adenokarcinómu žalúdka alebo GEJ.

Riziko vzniku OEC ovplyvňuje viacero faktorov, ktoré môžu byť všeobecné alebo špecifické pre konkrétne histologické podtypy nádoru – adenokarcinóm a skvamocelulárny karcinóm.

Medzi všeobecné rizikové faktory patrí vek, pričom výskyt výrazne stúpa u osôb nad 55 rokov. Muži sú postihnutí častejšie ako ženy. Významný vplyv má aj rasa – častejší výskyt bol zaznamenaný u ľudí černošskej rasy. Ďalšími rizikovými faktormi sú fajčenie, achalázia, expozícia chemickým výparom na pracovisku, predchádzajúca rádioterapia v oblasti hrudníka a niektoré dietetické faktory, napríklad vysoký príjem spracovaného mäsa.

Rizikové faktory špecifické pre AC zahŕňajú geografickú lokalitu (Západná Európa, USA, Austrália), genetické predispozície s polygénym účinkom, gastroezofágovú refluxovú chorobu (GERD) a najmä Barrettov pažerák, ktorý

predstavuje prekancerózný stav. Významnými faktormi sú tiež obezita, niektoré lieky ovplyvňujúce dolný pažerákový zvierač a v zriedkavých prípadoch aj rodinná anamnéza.

Medzi prognostické markery GAC, GEJ a OEC patrí úroveň expresie receptora ľudského epidermálneho rastového faktora-2 (z angl. human epidermal growth factor receptor-2, HER2) a receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death, PD-1) a jeho ligandu (z angl. programmed cell death ligand-1, PD-L1).

- Expresia HER-2 v nádorových bunkách môže ovplyvňovať ich proliferáciu, migráciu, diferenciáciu, apoptózu a adhéziu. Nádorové bunky, ktoré sú HER-2 negatívne, môžu rásť pomalšie a je pri nich nižšia pravdepodobnosť rekurencie alebo šírenia do iných častí tela v porovnaní s bunkami, ktoré majú vysokú hustotu HER-2 na bunkovom povrchu.
- PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, ktorý obmedzuje ich aktivitu prostredníctvom interakcie so svojimi dvoma ligandmi: PD-L1 a PD-L2. Tie sa nachádzajú na povrchu niektorých buniek a viaceré typy nádorových buniek ich môžu exprimovať vo zvýšenej miere. PD-L1 exprimovaný nádorovými bunkami interaguje s PD-1 na T-bunkách, čím potláča ich funkciu (zabraňuje T-bunkami sprostredkovanej smrti nádorových buniek). Nadmerná expresia PD-L1 sa spája s nepriaznivou prognózou.

Závažnosť a symptómy [1, 2, 3]

Karcinóm žalúdka je v skorých štádiách asymptomatický alebo je spojený s nešpecifickými symptómami, ako je dyspepsia, nadúvanie, mierna nevoľnosť, strata chuti do jedla a/alebo pálenie záhy. Bežné príznaky v pokročilom štádiu ochorenia zahŕňajú ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia), anorexia, strata hmotnosti, ktorá môže byť výsledkom zníženej chuti do jedla a/alebo pocitu plnosti po zjedení len malého množstva, lokalizovaná pretrvávajúca bolesť brucha, ascites, žltáčka, pretrvávajúce pálenie záhy alebo poruchy trávenia, nevoľnosť a vracanie. Pacienti môžu tiež zaznamenať stratu krvi zo žalúdka, čo môže viesť k anémii, únave a dýchavičnosti a prítomnosti krvi v stolici.

Včasné štádium GAC alebo GEJ je potenciálne liečiteľné chirurgickou resekciou, avšak kvôli asymptomatickému počiatočnému priebehu je približne 80% pacientov diagnostikovaných v čase, kedy nádor už nie je operovateľný. Približne v 33 % prípadov GAC alebo GEJ metastázuje v čase diagnózy, najčastejšie miesta sú pečeň, pobrušnica, periumbilické lymfatické uzliny, ľavé supraklavikulárne sentinelové uzliny, Douglassov vak a vaječníky.

Podľa Americkej spoločnosti pre rakovinu (z angl. American Cancer Society, ACS) je prognóza 5-ročného prežitia lokalizovaného (do iných oblastí nerozšíreného) GAC 75 %, pre regionálny (metastázy rozšírené do okolitých tkanív alebo lymfatických uzlín) 35 % a karcinóm s rozšírenými vzdialenými metastázami 7 %.

Včasný karcinóm pažeráka zvyčajne nespôsobuje žiadne príznaky alebo symptómy. Najbežnejšou prezentáciou karcinómu pažeráka je dysfágia tuhej potravy a neúmyselná strata hmotnosti počas niekoľkých mesiacov. Ďalšie typické príznaky zahŕňajú bolesť na hrudníku (vrátane tlaku a pálenia), zhoršujúce sa tráviace ťažkosti alebo pálenie záhy a kašeľ alebo chraptot. Bolesť na hrudníku pri absencii ischémie myokardu a sekundárna anémia po chronickom gastrointestinálnom krvácaní zo slizničnej lézie sú typické pre OEC.

5-ročná miera prežitia pre oba podtypy OEC je 49 % pre lokalizovaný tumor (bez metastáz), 28 % pre pokročilé štádium s metastázami v regionálnych lymfatických uzlinách a 6 % pre metastatické ochorenie s metastázami vo vzdialených orgánoch.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia karcinómu žalúdka a GEJ [1, 2]

Približne 90 % až 95 % karcinómov žalúdka sú adenokarcinómy (vznikajúce zo žľazových buniek). Skvamocelulárny a adenoskvamózny karcinóm žalúdka predstavujú menej ako 2 % nádorov žalúdka a majú nepriaznivejšiu prognózu týkajúcu sa prežitia v porovnaní s GAC.

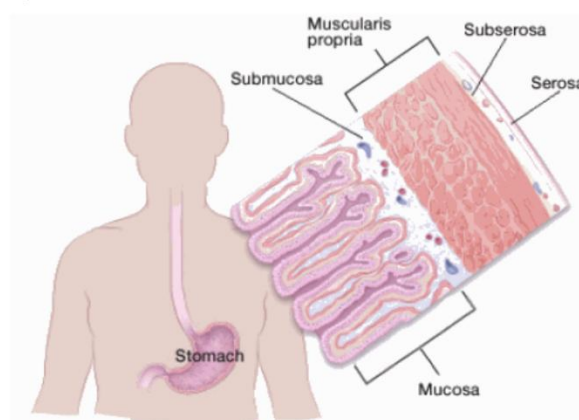
Karcinómy žalúdka možno klasifikovať klinicky podľa štádia diagnózy pomocou TNM klasifikácie (8. vydanie) publikovanej Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control, UICC), do histologických

podtypov pomocou klasifikačných systémov Lauréna a anatomicky podľa miesta vývoja. Adenokarcinómy GEJ sa najčastejšie klasifikujú do anatomických podtypov na základe Siewertovho klasifikačného systému.

TNM klasifikácia je najpoužívanejšia klasifikácia, ktorá spolu s histologickým vyšetrením podáva najviac informácií pri rozhodovacom procese o stratégii následnej terapie. TNM klasifikácia je na anatómii založený systém, ktorý zaznamenáva:

- rozsah a veľkosť primárneho nádoru (T): pri karcinóme žalúdka opisuje ako hlboko nádor prerástol jednotlivé vrstvy steny žalúdka (Obrázok 2) (T1 – T3) a či infiltruje priľahlé štruktúry/orgány (T4), vyššia hodnota T znamená pokročilejší nádor,
- postihnutie regionálnych lymfatických uzlín (N): nadobúda hodnoty 0 – 3 (vyššia hodnota znamená zasiahnutie viacerých lymfatických uzlín),
- neprítomnosť (M0) alebo prítomnosť (M1) vzdialených metastáz.

Obrázok 2: Päť vrstiev žalúdka



Zdroj: [2]

Podľa TNM klasifikácie (Tabuľka 2), sa určuje štádium ochorenia v rozsahu I – IV (štádium 0 pre karcinóm *in situ*).

Tabuľka 2: Kritériá zaradenia štádií GAC na základe TNM klasifikácie

Štádium	Skratka TNM	Popis
0	TisN0M0	Karcinóm in situ/high-grade dysplázia, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez vzdialených metastáz
IA	T1N0M0	Nádor infiltruje mucosa alebo submucosa, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez vzdialených metastáz
IB	T1N1M0	Nádor infiltruje mucosa alebo submucosa, metastáza v 1 – 2 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T2N0M0	Nádor infiltruje muscularis propria, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez vzdialených metastáz
IIA	T1N2M0	Nádor infiltruje mucosa alebo submucosa, metastáza v 3 – 6 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T2N1M0	Nádor infiltruje muscularis propria, metastáza v 1 – 2 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T3N0M0	Nádor preniká do subserózneho spojivového tkaniva bez invázie viscerálneho peritonea alebo priľahlých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez vzdialených metastáz
IIB	T1N3aM0	Nádor infiltruje mucosa alebo submucosa, metastáza v 7 až 15 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz

	T2N2M0	Nádor infiltruje muscularis propria, metastáza v 3 – 6 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T3N1M0	Nádor preniká do subserózneho spojivového tkaniva bez invázie viscerálneho peritonea alebo príslušných štruktúr, metastáza v 1 – 2 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4aN0M0	Nádor napáda serózu (viscerálne peritoneum), lymfatické uzliny bez postihnutia, bez vzdialených metastáz
IIIA	T2N3aM0	Nádor infiltruje muscularis propria, metastáza v 7 až 15 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T3N2M0	Nádor preniká do subserózneho spojivového tkaniva bez invázie viscerálneho peritonea alebo príslušných štruktúr, metastáza v 3 – 6 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4aN1M0	Nádor napáda serózu (viscerálne peritoneum), metastáza v 1 – 2 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4aN2M0	Nádor napáda serózu (viscerálne peritoneum), metastáza v 3 – 6 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4bN0M0	Nádor infiltruje príslušné štruktúry/orgány, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez vzdialených metastáz
IIIB	T1N3bM0	Nádor infiltruje mucosa alebo submucosa, metastáza v 16 a viac regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T2N3bM0	Nádor infiltruje muscularis propria, metastáza v 16 a viac regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T3N3aM0	Nádor preniká do subserózneho spojivového tkaniva bez invázie viscerálneho peritonea alebo príslušných štruktúr, metastáza v 7 až 15 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4aN3aM0	Nádor napáda serózu (viscerálne peritoneum), metastáza v 7 až 15 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4bN1M0	Nádor infiltruje príslušné štruktúry/orgány, metastáza v 1 – 2 regionálnych uzlinách, metastáza v 7 až 15 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4bN2M0	Nádor infiltruje príslušné štruktúry/orgány, metastáza v 3 až 6 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
IIIC	T3N3bM0	Nádor preniká do subserózneho spojivového tkaniva bez invázie viscerálneho peritonea alebo príslušných štruktúr, metastáza v 16 a viac regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4aN3bM0	Nádor napáda serózu (viscerálne peritoneum), metastáza v 16 a viac regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4bN3aM0	Nádor infiltruje príslušné štruktúry/orgány, metastáza v 7 až 15 regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
	T4bN3bM0	Nádor infiltruje príslušné štruktúry/orgány, metastáza v 16 a viac regionálnych uzlinách, bez vzdialených metastáz
IV	TnNmM1	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo žalúdok

Zdroj: [2]

Klasifikácia GAC podľa Lauréna rozlišuje 2 hlavné histologické podtypy:

- **Intestinálny typ GAC** je dobre diferencovaný a pomaly rastúci nádor žalúdka, ktorý sa spája s nižším štádiom TNM a nízkym rizikom metastázovania do lymfatických uzlín. Je viac prevalentný u mužov a často súvisí s faktormi prostredia (ako sú infekcia *Helicobacter pylori*, strava a životný štýl).
- **Difúzny typ GAC** je slabo diferencovaný a vysoko invazívny typ nádoru žalúdka, ktorý má tendenciu rozvinúť sa v nižšom veku ako intestinálny typ. Je v rovnakej miere prevalentný u mužov a žien a často sa spája s genetickými abnormalitami.

Siewertov klasifikačný systém je najviac používaným pri výbere vhodných intervencií pri adenokarcinómoch GEJ, vrátane chirurgického zákroku, rádioterapie a/alebo chemoterapie (ChT). Siewertov klasifikačný systém delí nádory na 3 typy podľa topografických anatomických kritérií:

- Typ I podľa Siewerta: Adenokarcinóm distálneho pažeráku, ktorý zvyčajne vzniká v oblasti so špecializovanou intestinálnou metapláziou pažeráku (t. j. Barrettov pažerák) a môže infiltrovať GEJ zvrchu.

- Typ II podľa Siewerta: Pravý karcinóm kardie vznikajúci priamo v GEJ.
- Typ III podľa Siewerta: Subkardiálny karcinóm žalúdka, ktorý infiltruje GEJ a distálny pažerák odspodu.

Klasifikácia karcinómu pažeráka [3]

TNM klasifikácia podľa UICC (z angl. The Union for International Cancer Control, Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny) pre klinické štádia AC je v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Klinický staging (cTNM) na základe zobrazovacích metód určuje operabilitu, resp. inoperabilitu tumoru.

Tabuľka 3: TNM klasifikácia pre klinické štádia AC pažeráka

Štádium	TNM	Definícia
0	TisN0M0	Karcinóm in situ / high grade dysplázia, regionálne lymfatické uzliny (rLU) bez metastáz
I	T1N0M0 T1N1M0	Nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae alebo submukózu (T1), rLU bez metastáz (N0) nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae alebo submukózu (T1) s 1–2 metastázami v rLU
IIb	T2N0M0	Nádor postihuje muscularis propria (T2) pričom rLU sú bez metastáz (N0)
III	T1N2M0 T2N1M0 T2N2M0 T3N0M0 T3N1M0 T3N2M0 T4aN0M0 T4aN1M0	Rôzne kombinácie postihnutia tkanív a počtu metastáz v rLU alebo postihnutia pleury, perikardu alebo bránice (T4a) s rôznou metastatickou záťažou
IVa	T4bN0M0 T4bN1M0 TnN2M0 TnN3M0	Nádor postihuje iné okolité štruktúry ako aortu, telo stavca alebo tracheu (T4b) bez metastáz v rLU (N0) alebo s metastázami v 1–2 rLU; alebo bez ohľadu na veľkosť nádoru a štádium (Tn), ak sú metastázy v 7 a viac rLU (N3)
IVb	TnNnM1	Nádor sa šíri do vzdialených orgánov

Zdroj: [3]

Podskupina pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10 [1]

Kombinované pozitívne skóre (z angl. combined positive score, CPS) sa vypočítava z celkového počtu buniek s PD-L1 pozitívnym farbením plazmatickej membrány (vrátane nádorových buniek, lymfocytov a makrofágov) delené počtom vitálnych nádorových buniek, vynásobené 100.

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Karcinóm žalúdka

Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society For Medical Oncology, ESMO) publikovala v 07/2022 odporúčania pre diagnostiku, liečbu a následnú starostlivosť o pacientov s karcinómom žalúdka. V 09/2024 ESMO publikovala aktualizovanú verziu odporúčaní v rámci ESMO Living Guideline, v.1.4 [4, 5].

Odporúčania ESMO týkajúce sa diagnostiky, patológie a molekulárnej biológie:

- Diagnóza by sa mala stanoviť z viacerých (5 – 8) endoskopických vzoriek tkaniva (biopsií), aby sa zaručilo dostatočné množstvo tkaniva pre adekvátne charakterizovanie nádoru.
- Histologická diagnóza sa má stanoviť podľa kritérií WHO.
- Z endoskopických biopsií sa majú stanoviť prediktívne biomarkery pre liekovú terapiu:
 - miera expresie HER-2 pomocou imunohistochemie (IHC) a/alebo amplifikácie *in situ* hybridizáciou,
 - miera expresie PD-L1 pomocou IHC a stanoví sa kombinované pozitívne skóre (z angl. combined positive score, CPS), ktoré sa vypočítava ako podiel celkového počtu buniek s PD-L1 pozitívnym

farbením plazmatickej membrány (vrátane nádorových buniek, lymfocytov a makrofágov) a počtu vitálnych nádorových buniek, vynásobený 100,

- genetické testy na potvrdenie/vyvrátenie karcinómu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (dMMR),
- ak je dostupné, môže sa doplniť miera expresie kladínu 18.2 pomocou IHC.

Počiatkové určenie štádia a posúdenie rizika by podľa ESMO malo zahŕňať:

- klinické fyzikálne vyšetrenie,
- úplný a diferenciálny krvný obraz pre posúdenie anémie,
- funkčné pečenné a obličkové testy pre výber vhodnej liečby,
- endoskopi a kontrastnú počítačovú tomografiu (z angl. computed tomography, CT) vyšetrenie hrudníka, brucha ± panvy na detekciu lokálnych/distálnych lyfadenopatií, metastáz a ascitu,
- endoskopickú ultrasonografiu (EUS) na určenie proximálneho a distálneho rozsahu nádoru, poprípade presná klasifikácia T a N potenciálne operovateľných nádorov,
- diagnostickú laparoskopiu a peritoneálne výplachy na cytológii na vylúčenie skrytých metastatických ochorení postihujúcich pobrušnicu alebo bránicu a tiež u pacientov s resekovateľným karcinómom žalúdka, ktorí sú tiež kandidátmi na perioperačnú ChT,
- pozitronovú emisnú tomografiu (PET), ak je k dispozícii, na vylúčenie skrytých metastatických ochorení, často negatívne v prípade difúzneho typu GAC,
- posúdenie nutričného stavu,
- štádium TNM by sa malo zaznamenávať podľa 8. vydania AJCC/UICC manuálu.

Karcinóm pažeráka a GEJ

ESMO vydala v 07/2022 odporúčania pre diagnostiku a stanovenie rozsahu ochorenia (staging) OEC [6].

Odporúčania ESMO týkajúce sa diagnostiky, patológie a molekulárnej biológie:

- Pacienti s novovzniknutou dysfágiou, gastrointestinálnym krvácaním, rekurentnou aspiráciou alebo vracaním a úbytkom hmotnosti a/alebo stratou chuti do jedla by mali podstúpiť endoskopi hornej časti zažívacieho traktu. Diagnóza by sa mala stanoviť histopatologickým hodnotením viacerých (≥6) endoskopických biopsií, aby sa zaručila adekvátna reprezentatívnosť nádoru a dostatok tkaniva na molekulárnu analýzu.

Odporúčania ESMO týkajúce sa stagingu a posúdenia rizika:

- Počiatkový staging a posúdenie rizika by malo zahŕňať fyzikálne vyšetrenie, endoskopi a kontrastné CT alebo FDG-PET-CT (pozitronová emisná tomografia s rádiofarmakom fluorodeoxyglukóza) vyšetrenie hrudníka, brucha ± panvy. Endoskopickú ultrasonografiu (EUS) možno použiť na T a N staging.
- FDG-PET sa má vykonať u kandidátov na ezofagektómiu.
- Mal by byť posúdený nutričný stav a anamnéza úbytku hmotnosti s poskytnutím nutričnej podpory podľa smerníc Európskej spoločnosti pre klinickú výživu a metabolizmus.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie sú vypracované národné štandardné postupy pre diagnostiku GAC, GEJ a OEC [7] schválené Ministerstvom zdravotníka Slovenskej republiky (MZ SR). Klinický odborník pre NIHO hodnotenie L139 [2] uviedol, že sa používajú štandardné postupy ESMO, prípadne odporúčania Českej onkologickej spoločnosti a diagnostika prebieha cestou interných alebo chirurgických pracovísk endoskopicky a za pomoci CT. Pri OEC sa považuje za zlatý štandard ezofagogastroskopia. Umožňuje priamy pohľad do pažeráka, biopsiu a určenie veľkosti nádoru. Ďalej sa využíva endoskopická ultrasonografia, ktorá slúži na presné určenie hĺbky invázie nádoru do steny pažeráka a zhodnotenie šírenia so okolitých lymfatických uzlín [3].

Pre určenie správnej prognózy a postupu liečby sa určuje rozsah nádorového ochorenia (staging). Vykonáva sa na základe výsledkov vyššie uvedených vyšetrení. Histologické vyšetrenie určuje typ nádoru a jeho stupeň zhubnosti (gradingu).

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

ESMO publikovala v 07/2022 odporúčania pre manažment liečby pacientov s karcinómom žalúdka, GEJ a pažeráku [4]. Liek Opdivo bol v indikácii liečby GAC alebo GEJ odporúčaný na základe výsledkov klinickej štúdie CheckMate 649. V 09/2024 ESMO publikovala aktualizovanú verziu odporúčaní v rámci ESMO Living Guideline (v.1.4) [5], kde je nivolumab (NIVO) zaradený do 1. línie liečby pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým pokročilým HER-2 negatívnym GAC, GEJ alebo OEC s PD-L1 CPS ≥ 5 podľa nasledujúcich postupov:

ChT 1. línie, cielená liečba a imunoterapia:

- Odporúča sa prvolíniová ChT platinou v kombinácii s fluoropyrimidínom [odporúčanie so silou I, A]:
 - odporúčané platinové zlúčeniny sú oxaliplatina (OX) a cisplatina, pričom OX sa uprednostňuje najmä u starších pacientov,
 - odporúčané fluoropyrimidíny sú 5-fluóruracil (5-FU), kapecitabín (CAP) a S-1 (tegafur-gimeracil-oteracil). Irinotekán-5-FU možno považovať za alternatívnu možnosť pre pacientov, ktorí netolerujú zlúčeniny platiny alebo pre pacientov, ktorí sprogredovali krátko po adjuvantnej ChT obsahujúcej platinu.
- Pre pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 sa odporúča pridať imunoterapia NIVO [odporúčanie so silou I, A]
- Pre pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10 sa odporúča pridať imunoterapia PEM [odporúčanie so silou I, A]

Chirurgický zákrok pri metastatickom karcinóme žalúdka:

- Gastrektómia sa pri metastatickom GAC neodporúča, pokiaľ nie je potrebná na zmiernenie symptómov.
- Resekciu metastáz nemožno všeobecne odporučiť, ale možno ju považovať za individuálny prístup vo vysoko selektovaných prípadoch s oligometastatickým ochorením a odpoveďou na ChT.

Druhá a ďalšia línia liečby:

- Ramucirumab-paklitaxel sa odporúča v druhej línii liečby [odporúčanie so silou I, A]. Možnosťou je aj monoterapia ramucirumabom [odporúčanie so silou I, B].
- Ak nie je dostupný ramucirumab, odporúča sa monoterapia paklitaxelom, docetaxelom alebo irinotekánom alebo 5-FU-leukovorín-irinotekán (FOLFIRI) [odporúčanie so silou I, A].
- U pacientov, ktorí boli predtým liečení dvoma líniami terapie, sa odporúča trifluridín-tipiracil [odporúčanie so silou I, A]. Alternatívne liečby zahŕňajú taxán alebo irinotekán [odporúčanie so silou II, B].

Americká národná onkologická sieť (z angl. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) publikovala v 05/2024 odporúčania systémovej liečby GAC. Pre systémovú liečbu neresekovateľného lokálne pokročilého, rekurentného alebo metastatického HER-2 negatívneho GAC s PD-L1 s CPS ≥ 5 , NCCN odporúča [8]:

- režim fluoropyrimidín (5-FU alebo CAP), OX a nivolumab pre PD-L1 s CPS ≥ 5
- režim fluoropyrimidín (5-FU alebo CAP), OX a pembrolizumab (PEM) pre PD-L1 s CPS ≥ 1
- režim fluoropyrimidín (5-FU alebo CAP), cisplatina a PEM PD-L1 s CPS ≥ 1

Vo všetkých odporúčaných režimoch, môže byť ku 5-FU pridaný leukovorín (ak je dostupný), nakoľko zvyšuje jeho cytotoxický účinok.

OX je preferovaná pred cisplatinou kvôli nižšej toxicite.

Preferované liečebné režimy v druhej a ďalšej línii sú zhodné s ESMO odporúčaniami.

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa prieskumu DR, na základe odpovedí 2 klinických odborníkov, je v liečbe pacientov s pokročilým alebo metastatickým GAC, GEJ a OEC HER2-negatívnych v prvej línii preferovaný liečebný režim FOLFOX a CAPOX (Príloha k FER – Konzultácia s odborníkmi). Aktuálne nie je na Slovensku dostupná liečba zameriavajúca sa na expresiu PD-L1, preto odborníci na túto skutočnosť pri výbere liečby aktuálne neprihliadajú. V druhej línii liečby je preferovaná

kombinácia ramucirumab s paklitaxelom alebo paklitaxel v monoterapii a v tretej línii kombinácia trifluridín-tipiracil.

Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných kombinácií v 1L podľa odborníkov na Slovensku

Liečebná kombinácia	Zastúpenie v 1L
FOLFOX	■
CAPOX	■
FP (5-FU + cisplatina)	■
5-FU	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 5: Zastúpenie liečiv v 2L a 3L podľa odborníkov na Slovensku

Účinná látka (liek)	Zastúpenie v 2L	Zastúpenie v 3L
ramucirumab (Cyramza) + paklitaxel	■	
paklitaxel	■	
irinotekán	■	■
Trifluridín-tipiracil (Lonsurf)		■
CAP		■

Zdroj: [1]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Liečivo nivolumab sa môže indikovať s kombinovanou ChT založenou na fluoropyrimidíne a platine:

- NIVO + CAPOX (kombinácia nivolumab + CAP + OX v rámci 3-týždňového cyklu)
- NIVO + FOLFOX (kombinácia nivolumab + leukovorín + 5-FU + OX v rámci 2- týždňového cyklu)

Režim NIVO + CAPOX

Nivolumab (NIVO) je ľudská monoklonálna protilátka (human monoclonal antibody, HuMAb) typu imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, u ktorého je preukázané, že sa podieľa na kontrole imunitných odpovedí T-buniek. Spojenie PD-1 s ligandmi PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované v bunkách, obsahujúcich antigén, a môžu byť exprimované nádorovými alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru, má za následok inhibíciu proliferácie T-buniek a sekréciu cytokínov. Nivolumab zosilňuje odpovede T-buniek vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokady PD-1 väzby ligandov PD-L1 a PD-L2. Na syngénnych modeloch myši viedla blokáda aktivity PD-1 k zníženiu rastu nádoru.

Pri liečbe prvej línii pokročilého alebo metastatického GAC, GEJ alebo OEC je odporúčaná dávka 360 mg NIVO podávaného intravenózne (i.v.) počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine každé 3 týždne. Liečba NIVO sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

Kapcitabín (CAP) je necytotoxický karbamát fluoropyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekursor cytotoxickéj funkčnej skupiny 5-FU. K aktivácii kapcitabínu dochádza v priebehu niekoľkých enzymatických krokov. Enzým, ktorý riadi záverečnú premenu na 5-FU, tymidínfosforyláza sa nachádza v nádorovom tkanive a v nízkych koncentráciách v normálnych tkanivách [9].

V kombinovanej liečbe sa CAP užíva v dávke 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne na 1. až 14. deň každé 3 týždne.

Oxaliplatina (OX) je antineoplastická účinná látka patriaca do novšej skupiny platinových zlúčenín. V porovnaní s cisplatinou má OX nahradené dve aminoskupiny s 1,2-diaminocyklohexánovou (DACH) skupinou, zodpovednou za silnejší protinádorový účinok. Aktívne akva-deriváty vznikajú neenzymatickou biotransformáciou OX vo fyziologickom prostredí, kovalentne sa viažu na DNA, vytvárajú inter- aj intra- krížové väzby, čím dochádza k porušeniu syntézy DNA [10]. OX vykazuje *in vitro* aj *in vivo* aktivitu na rôznych modeloch rezistentných na cisplatinu. *In vitro* aj *in vivo* sa pozorovalo synergistické cytotoxické pôsobenie v kombinácii s 5-FU [11].

OX nie je v SPC indikovaná na liečbu adenokarcinómu žalúdka alebo GEJ [11]. Predpokladáme jej použitie off-label. DR v súlade so zahraničnou praxou predpokladá pre OX dávku 130 mg/m² i.v. v 1. deň každé tri týždne ako súčasť režimu CAPOX.

Režim NIVO + FOLFOX

Nivolumab (NIVO) a jeho mechanizmus účinku je opísaný pri kombinácii s režimom CAPOX.

Pri liečbe prvej línie pokročilého alebo metastatického GAC, GEJ alebo OEC sa odporúča dávka 240 mg NIVO podávaného intravenózne počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou FOLFOX každé 2 týždne. Liečba NIVO sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

Oxaliplatina (OX) a jej mechanizmus účinku je opísaný pri kombinácii s režimom CAPOX.

DR v súlade so zahraničnou praxou predpokladá pre OX dávku 85 mg/m² i.v. v 1. deň každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX.

5-fluóuracil (5-FU) je analógom uracilu, komponentu RNA. Liek pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Po vnútrobunkovej premene na aktívny deoxynukleotid inhibuje syntézu DNA tým, že blokuje premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. 5-FU môže byť tiež inkorporovaný do RNA, čím interferuje so syntézou RNA [12].

Dávkovanie pre hodnotenú indikáciu je v SPC uvedené len pre perioperačnú ChT [12]. DR v súlade so zahraničnou praxou predpokladá pre 5-FU dávku 400 mg/m²/deň prostredníctvom kontinuálnej i.v. infúzie na 1. deň a následnú dávku 1 200 mg/m²/24 hodín formou kontinuálnej i.v. infúzie počas 1. a 2. dňa (t. j. celkovo 2 400 mg/m² počas 48 hodín) každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX.

Leukovorín (kalciumfolinát) je aktívny metabolit kyseliny folínovej a základný koenzým pre syntézu nukleovej kyseliny pri cytotoxicknej terapii. Kalciumfolinát sa často používa pri biochemickej modulácii fluoropyrimidínu (5-FU) na zvýšenie jeho cytotoxického účinku.

Podľa SPC sa používajú rôzne dávkovacie schémy a určenie počtu opakovaní terapeutických cyklov je ponechané na úvahe ošetrojúceho lekára [2]. DR uvádza pre leukovorín dávku 400 mg/m² každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Opdivo bol registrovaný na európskej úrovni v 06/2015. Jeho použitie s kombinovanou ChT založenou na fluoropyrimidíne a platine u pacientov s GC, GEJ a OEC odporučil v 09/2021 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) [13]. Indikácia v SPC pre adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia a pažeráka:

„OPDIVO je v kombinácii s kombinovanou chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine indikované na liečbu prvej línie pokročilého alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka negatívneho na HER-2 u dospelých pacientov, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s kombinovaným pozitívnym skóre (combined positive score, CPS) ≥ 5 .“

Opdivo nemá v predmetnej indikácii orphan deznáciu.

Ostatné indikácie lieku Opdivo schválené EMA (uvedený je iba stručný zoznam, podrobnejšie v SPC lieku Opdivo):

- Melanóm
- Nematobunkový karcinóm pľúc
- Pokročilý renálny karcinóm
- Klasický Hodgkinov lymfóm
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
- Uroteliálny karcinóm
- Malígný mezotelióm pleury
- Kolorektálny karcinóm s deficitom opravy chybné spárovaných báz alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou
- Skvamózny ezofageálny karcinóm

- Adjuvantná liečba karcinómu pažeráka alebo gastroezofageálneho spojenia
- Hepatocelulárny karcinóm

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V požadovanej indikácii DR doteraz o úhradu na Slovensku nežiadal a podľa DR liek Opdivo v tejto indikácii nie je hrađený osobitným spôsobom úhrady (tzv. „výnimkový režim“).

Liek Opdivo (1x40mg a 1x100mg) je uvedený v zozname kategorizovaných liekov a je hrađený v týchto schválených indikáciách [14]:

- a) v monoterapii na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých.
- b) v monoterapii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých po predchádzajúcej liečbe.

DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu (z angl. Managed Entry Agreement, zmluva o podmienkach úhrady lieku) pre liek Opdivo v oboch indikáciách. Zmluvné strany sa v predmetných zmluvách dohodli na limite úhrady. Limit úhrady sa určuje pre 3 rozhodné obdobia po 12 mesiacov. Prvé rozhodné obdobie začína plynúť od kategorizačného rozhodnutia.

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

Anglicko

Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) v 01/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hrađenje lieku Opdivo v predmetnej indikácii (TA857). Odporúčaná je možnosť hrađenja prostredníctvom Cancer Drug Fund za podmienok poskytnutia dodatočnej zľavy [15].

Česko

Indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia nie je v Česku hrađená a ani nebola v minulosti hodnotená.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Opdivo 1x4 ml/40 mg (koncentrát na infúzny roztok) pre túto indikáciu vo výške 435,09 € a za balenie 1x10 ml/100 mg (koncentrát na infúzny roztok) 1 113,53 €.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hrađená liečba sa môže indikovať u pacientov v kombinácii s kombinovanou chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platíne na liečbu prvej línie pokročilého alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka negatívneho na HER-2 u dospelých pacientov, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s kombinovaným pozitívnym skóre (*combined positive score*, CPS) ≥ 5 .

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).“

Navrhované indikačné obmedzenie je v súlade s terapeutickou indikáciou uvedenou pre túto terapeutickú oblasť v SPC lieku.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO ako relevantný komparátor akceptuje terapeutický mix, ďalej označovaný ako chemoterapia (ChT), zložený z režimov CAPOX (CAP + OX) a FOLFOX (5-FU + leukovorín + OX). Na základe vyjadrenia klinického odborníka v NIHO hodnotení L139 [2] a medzinárodných odporúčaní o zameniteľnosti fluoropyrimidínov považujeme ChT režimy CAPOX a FOLFOX za klinicky zameniteľné. Dané komparátory sú v súlade s návrhom DR.

Režim CAPOX (CAP + OX)

Mechanizmus účinku aj odporúčané dávkovanie režimu CAPOX sú popísané vyššie v časti 3.4. DR predpokladá rovnaké dávkovanie ako keď sú súčasťou intervencie. Prehľad dávkovania komparátorov je sumarizovaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Režim FOLFOX (5-FU + leukovorín + OX)

Mechanizmus účinku a odporúčané dávkovanie režimu FOLFOX sú popísané vyššie v časti 3.4. Prehľad dávkovania komparátorov je sumarizovaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

S komparátorom navrhnutým DR súhlasíme (terapeutický mix ChT, zložený z režimov CAPOX a FOLFOX). Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa prieskumu DR má najväčšie zastúpenie v slovenskej praxi režim FOLFOX s percentuálnym zastúpením ■■■ % a CAPOX s percentuálnym zastúpením ■■■ %.
- Chemoterapeutické režimy CAPOX/FOLFOX sú v súlade s medzinárodnými ESMO a NCCN odporúčaniami. ESMO a NCCN odporúčajú pridať imunoterapiu, avšak imunoterapia nie je v predmetnej indikácii na Slovensku hrazená. Na základe oboch odporúčaní je OX preferovanejšia ako cisplatina. Súčasťou režimu CAPOX a FOLFOX je OX.
- Anglický NICE považoval režimy CAPOX a FOLFOX za relevantné komparátory, pričom za hlavný komparátor považoval režim CAPOX [15]. CAPOX je podľa NICE lacnejší a má jednoduchšie užívanie ako FOLFOX (každé 3 týždne vs. každé 2 týždne, orálne užívanie CAP vs i.v. 5-FU a leukovorínu).
- Nakoľko na Slovensku nie je v predmetnej indikácii hrazená iná imunoterapia, dané režimy predstavujú najviac relevantnú možnosť.

Tabuľka 6: Dávkovacia schéma liečiv v prvej línii pri liečbe pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým GAC, GEJ alebo OEC

Liečivo (liečebný režim)		Požadovaná dávka	Počet dávok na liečebný cyklus	Liečebný cyklus (týždne)
CAPOX	CAP	1 000 mg/m ²	28	3
	OX	130 mg/m ²	1	3
FOLFOX	Leukovorín	400 mg/m ²	1	2
	5-FU	400 mg/m ² a 1 200 mg/m ²	1 a 2	2
	OX	85 mg/m ²	1	2

Tabuľka 7: Zastúpenie komparatívnych liečebných režimov v 1L lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, GEJ alebo pažeráka

Liečebný režim	Zastúpenie	Prevážené zastúpenie
FOLFOX	■■■	■■■
CAPOX	■■■	■■■
FP (5-FU + cisplatina)	■■■	-
5-FU	■■■	-

Zdroj: [1]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory NIHO nepovažuje imunoterapie v kombinácii s ChT ani imunoterapiu v monoterapii. V súčasnosti je podľa medzinárodných odporúčaní, ako aj v klinickej praxi v zahraničí prvou voľbou v predmetnej indikácii pre pacientov bez kontraindikácie na imunoterapiu práve imunoterapia v kombinácii s ChT (popísané v časti 3.3.1). Nakoľko na Slovensku zatiaľ nie je v predmetnej indikácii kategorizovaná žiadna imunoterapia, tieto režimy NIHO nepovažuje za relevantné komparátory. Za relevantné komparátory NIHO taktiež nepovažuje chemoterapeutické režimy FP a 5-FU (Tabuľka 4) vzhľadom na ich nízke zastúpenie v praxi (menej ako 10 %). V hodnotení L137 bol ako komparátor zahrnutý režim FP, keďže v populácii pacientov s karcinómom pažeráka mal podľa prieskumu dostatočné zastúpenie. V populácii pacientov s karcinómom žalúdka/GEJ v hodnotení L139 bolo zastúpenie FP pod 10 % a nebol zahrnutý. Vzhľadom na údaje zo štúdie CheckMate 649 predpokladáme, že počet pacientov s karcinómom pažeráka bude výrazne nižší než pacientov s karcinómom žalúdka/GEJ. Nezahrnutie FP

ako komparátora v hodnotenej indikácii (ktorá zahŕňa karcinóm žalúdka, GEJ a pažeráka) považujeme za konzistentné s hodnotením L139, ktorého cieľová populácia tvorí väčšinu cieľovej populácie v tomto hodnotení.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Pridanie nivolumabu (NIVO) ku chemoterapii (ChT) založenej na platine a fluoropyrimidíne preukázalo v klinickej štúdii CheckMate 649 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite oproti ChT samotnej.

Pri minimálnej dĺžke sledovania 60 mesiacov bol v populácii PD-L1 CPS ≥ 5 **medián celkového prežívania** (z angl. Overall Survival, OS) **v ramene NIVO + ChT 14,4 mesiaca a v ramene ChT 11,1 mesiaca**, pričom **pomer rizík** (z angl. Hazard Ratio, HR) pre OS **predstavoval štatisticky významnú hodnotu 0,70 (95 % CI 0,61 – 0,81)**. Miera 5-ročného OS v ramene NIVO + ChT predstavuje 16 % a v ramene ChT 6 %. Prínos sa v analýze podskupín preukázal bez ohľadu na režim ChT.

Pri minimálnej dĺžke sledovania 60 mesiacov bol v populácii PD-L1 CPS ≥ 5 **medián prežívania bez progresie** (z angl. Progression-free Survival, PFS) **v ramene NIVO + ChT 8,3 mesiaca a v ramene ChT 6,1 mesiaca**, **PFS HR predstavovalo štatisticky významnú hodnotu 0,71 (95 % CI 0,61 – 0,82)**. Miera 3-ročného PFS v ramene NIVO + ChT predstavuje 13% a v ramene ChT 8 %.

Z hľadiska bezpečnosti je kombinácia NIVO + ChT spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí, a to aj po úprave vzhľadom na celkový čas na liečbe. Vzhľadom na to, že ide o pridanie liečby do kombinácie a v súlade so známym bezpečnostným profilom NIVO je vyššia toxicita očakávateľná.

Rozdiel v kvalite života pri liečbe NIVO + ChT oproti samotnej ChT nie sú štatisticky a klinicky významné. Výsledky sú numericky mierne v prospech NIVO + ChT.

Výsledky štúdie považuje NIHO za dostatočne zrelé a celkovú validitu štúdie za akceptovateľnú. Neistota vyplýva z otvoreného dizajnu štúdie a možných rozdielov medzi pacientami v štúdii a v slovenskej klinickej praxi (najmä v súvislosti s komorbiditami, výkonnostným stavom a podmienkou uplynutia aspoň 6 mesiacov od adjuvantnej/neoadjuvantnej liečby).

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnutá bola jedna RCT, ktorú predložil DR a ktorá spĺňala kritériá definované v PICO. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia RTC CheckMate 649, viď Tabuľka 8.

Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02872116	CheckMate 649	NIVO+ChT	ChT	ITT - 789:833/ PD-L1 ≥ 5 - 473:482*	ukončená

NIVO – nivolumab, ChT – chemoterapia (režimy CAPOX alebo FOLFOX)

* primárne ukazovatele boli hodnotené v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 a táto populácia je zhodná s PICO

Zdroj: [16]

Štúdia CheckMate 649 (NCT02872116) je randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3 u dospelých pacientov s karcinómom žalúdka, GEJ alebo pažeráka, ktorý bol neoperovateľný a v pokročilom štádiu [16]. Štúdia bola ukončená v 06/2024. Štúdia mala tri ramená – NIVO + ChT, NIVO + ipilimumab + ChT a samotnú ChT. Rameno s ipilimumabom je pre toto hodnotenie nerelevantné, preto ho ďalej nereportujeme. Pacienti z tohto ramena nie sú zahrnutí v žiadnych údajoch, ktoré v hodnotení uvádzame. Počet pacientov s CPS ≥ 5 bol 473 v ramene NIVO + ChT a 482 v ramene ChT.

4.2.1 Základná charakteristika štúdie

Štúdia CheckMate 649 je otvorená štúdia fázy 3 s dvoma intervenčnými ramenami a jedným kontrolným ramenom porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť režimov NIVO + ChT a NIVO + ipilimumab + ChT voči samotnej ChT. Rameno NIVO + ipilimumab + ChT nie je relevantné pre toto hodnotenie. Ako intervenčné rameno ďalej označujeme rameno NIVO + ChT. V tomto ramene bola podávaná jedna z nasledujúcich dvoch možností (podľa rozhodnutia lekára):

- NIVO + CAPOX v trojtýždňovom cykle: NIVO v dávke 360 mg v 1. deň cyklu, OX v dávke 130 mg/m² v 1. deň cyklu a CAP v dávke 1000 mg/m² v 1. – 14. deň cyklu. Podávanie NIVO bolo obmedzené na maximálne 2 roky.
- NIVO + FOLFOX v dvojtýždňovom cykle: NIVO v dávke 240 mg v 1. deň cyklu, OX v dávke 85 mg/m² v 1. deň cyklu, leukovorín v dávke 400 mg/m² a 5-FU v dávke 400 mg/m² v prvý deň a 5-FU v dávke 1 200 mg/m² v 1. a 2. deň. Podávanie NIVO bolo obmedzené na maximálne 2 roky.

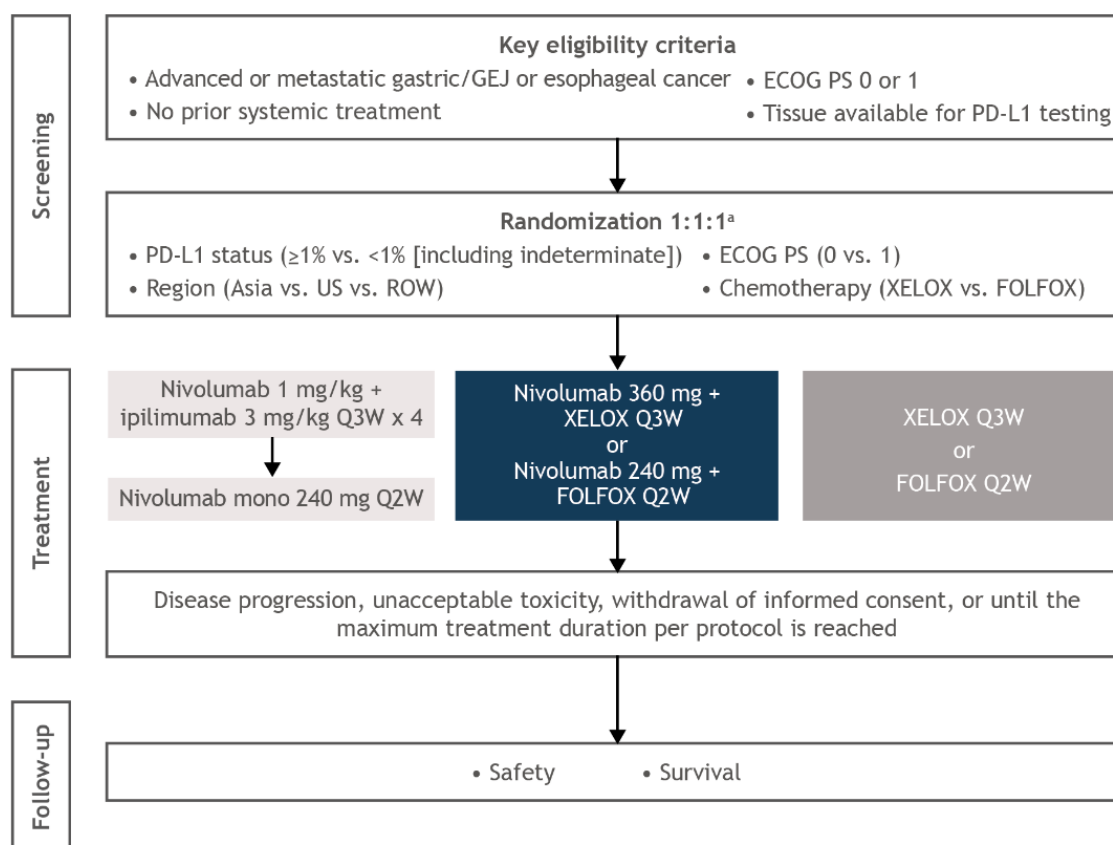
V ramene ChT bol podávaný jeden z nasledujúcich režimov (podľa rozhodnutia lekára):

- CAPOX v trojtýždňovom cykle (OX v dávke 130 mg/m² v 1. deň cyklu a CAP v dávke 1000 mg/m² v 1. – 14. deň cyklu).
- FOLFOX v dvojtýždňovom cykle (OX v dávke 85 mg/m² v 1. deň cyklu, leukovorín v dávke 400 mg/m² a 5-FU v dávke 400 mg/m² v prvý deň a 5-FU v dávke 1 200 mg/m² v 1. a 2. deň).

Pacienti boli stratifikovaní podľa podávaného režimu ChT, PD-L1 statusu, výkonnostného stavu podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) a geografického regiónu. Schéma dizajnu štúdie CheckMate 649 je uvedená nižšie (Obrázok 3).

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Bristol Myers Squibb.

Obrázok 3: Dizajn štúdie CheckMate 649



Zdroj: [1]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [16]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov, definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS v podskupine pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 bolo sledované ako primárny ukazovateľ, OS v ITT populácii ako sekundárny ukazovateľ.

Morbidita [16]

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie bez progresie, definované ako čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresiu ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny. Na hodnotenie PFS bolo použité zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie (z angl. Blinded Independent Central Review, BICR) podľa kritérií RECIST 1.1 (z angl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zvýšenie súčtu priemerov cieľových lézií najmenej o 20 %, najmenej o 5 mm oproti najmensej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou.

Kvalita života [16]

EQ-5D-3L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level) je štandardizovaný 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) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (z angl. Visual Analogue Scale, VAS) EQ-5D-3L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

FACT-Ga (z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric, funkčné hodnotenie liečby rakoviny - žalúdočné) je dotazník založený na všeobecnom FACT-G (z angl. General) dotazníku doplnenom o doménu špecifickú pre rakovinu žalúdka (z angl. Gastric Cancer Subscale, GaCS).

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 18 rokov a viac s karcinómom žalúdka, GEJ a pažeráka v pokročilom štádiu, ktorí boli vo výkonnostnom stave podľa ECOG 0 – 1. Pacienti nesmeli 6 mesiacov pred zaradením dostávať neoadjuvantnú ani adjuvantnú liečbu.

Do štúdie neboli zaradení:

- pacienti, u ktorých boli prítomné nádorové bunky v mozgu alebo mieche,
- pacienti, ktorí mali autoimunitné ochorenie alebo podozrenie naň,
- pacienti so závažným alebo nekontrolovaným ochorením alebo aktívnou infekciou,
- pacienti, ktorí mali v anamnéze pozitívny test na HIV alebo ochorenie AIDS,
- pacienti s pozitívnym testom na hepatitídu B alebo C.

Opis populácie zo štúdií

V štúdiu CheckMate 649 bol v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 priemerný vek pacientov 61 rokov (rozsah 18 – 90 rokov), pričom bolo približne 42 % pacientov vo veku 65 a viac rokov. Zastúpenie mužov bolo 71 %. Pacienti s lokálne pokročilým ochorením predstavovali 4 %, pacienti s metastatickým ochorením 96 % a menej než 1 % pacientov malo lokálne rekurentné ochorenie. 81 % pacientov malo v čase diagnózy ochorenie v štádiu IV, 14 % pacientov v štádiu III, 4 % pacientov v štádiu II a približne 1 % spolu predstavovali pacienti v štádiu I alebo s neurčeným štádiom. Rozdelenie pacientov podľa miesta vzniku nádoru bolo nasledovné: 70 % pacientov s karcinómom žalúdka, 18 % s karcinómom GEJ a 12 % s karcinómom pažeráka. Medzi ramenami bolo zastúpenie pacientov s jednotlivými charakteristikami vyvážené.

Tabuľka 9: Základné charakteristiky pacientov v subpopulácii PD-L1 CPS ≥ 5 v štúdiu CheckMate 649

Charakteristika	NIVO + ChT (n = 473)	ChT (n = 482)	Spolu (n = 955)
Priemer veku	61	61	61
Medián veku (rozsah), roky	63 (18–88)	62 (23–90)	62
Veková kategória, n (%)			
<65	266 (56,2)	286 (59,3)	552 (57,8)
≥ 65	207 (43,8)	196 (40,7)	403 (42,2)
Pohlavie, M/Ž, n (%)	331 (70)/142 (30)	349 (72,4)/133 (27,6)	680 (71,2)/275 (28,8)
Rasa, n (%)			
Biela	328 (69,3)	327 (67,8)	655 (68,6)
Čierna alebo afroamerická	2 (0,4)	7 (1,5)	9 (0,9)
Americká indiánska/pôvodná aljašská	10 (2,1)	10 (2,1)	20 (2,1)
Ázijská	119 (25,2)	117 (24,3)	236 (24,7)
Ostatné	14 (3,0)	21 (4,4)	35 (3,7)
Región, n (%)			
Ázia (vrátane Číny)	117 (24,7)	111 (23)	228 (23,9)
USA	67 (14,2)	70 (14,5)	137 (14,3)
Zvyšok sveta	289 (61,1)	301 (62,4)	590 (61,8)
Počiatočná diagnóza, n (%)			
Karcinóm žalúdka	333 (70,4)	334 (69,3)	667 (69,8)
Karcinóm gastroezofágu	84 (17,8)	86 (17,8)	170 (17,8)
Adenokarcinóm pažeráka	56 (11,8)	62 (12,9)	118 (12,4)
Štádiu ochorenia počiatočnej diagnózy, n (%)			
Štádium I	4 (0,8)	4 (0,8)	8 (0,8)
Štádium II	15 (3,2)	23 (4,8)	38 (4,0)
Štádium III	66 (14,0)	65 (13,5)	131 (13,7)

Charakteristika	NIVO + ChT (n = 473)	ChT (n = 482)	Spolu (n = 955)
Štádium IV	387 (81,8)	389 (80,7)	776 (81,3)
Chýbajúce	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Klasifikácia stavu ochorenia, n (%)			
Lokálne opakujúci sa	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,4)
Lokálne pokročilý	16 (3,4)	20 (4,1)	36 (3,8)
Metastatický	454 (96,0)	461 (95,6)	915 (95,8)
Stav mikrosatelitovej nestability, n (%)			
MSI-H	18 (3,8)	16 (3,3)	
MSS	423 (89,4)	423 (87,8)	
Neznáme/chýbajúce	32 (6,8)	43 (8,9)	
Stav HER2, n (%)			
Pozitívne	3 (0,6)	4 (0,8)	
Negatívne	272 (57,5)	271 (56,2)	
Neznáme	2 (0,4)	3 (0,6)	
Chýbajúce	196 (41,4)	204 (42,3)	
Výkonnostný stav podľa ECOG, n (%)			
0	194 (41,0)	203 (42,1)	
1	279 (59,0)	278 (57,7)	
2	0 (0,0)	0 (0,0)	
chýbajúce	0 (0,0)	1 (0,2)	
Expresia PD-L1 nádorovými bunkami, n (%)			
<1%	363 (76,7)	362 (75,1)	
≥1%	110 (23,3)	120 (24,9)	
Predchádzajúci chirurgický zákrok, n (%)			
Áno	97 (20,5)	105 (21,8)	
Nie	376 (79,5)	377 (78,2)	
Klasifikácia podľa Lauréna, n (%)			
Interstinálny	171 (36,2)	176 (36,5)	
Difúzny	137 (29,0)	141 (29,3)	
Zmiešaný	37 (7,8)	30 (6,2)	
Neznámy	128 (27,1)	135 (28,0)	
Chemoterapeutický režim, n (%)			
XELOX	231 (49,4)	223 (48,0)	
FOLFOX	237 (50,6)	242 (52,0)	
Albumín, n (%)			
<LLN	106 (22,4)	116 (24,1)	
≥LLN	351 (74,2)	347 (72,0)	
Chýbajúci	16 (3,4)	19 (3,9)	
Liečebný postup predchádzajúcej systémovej liečby, n (%)			
Adjuvantná liečba	39 (8,2)	27 (5,6)	
Neoadjuvantná liečba	26 (5,5)	37 (7,7)	
Metastatické ochorenie	0 (0,0)	0 (0,0)	

Zdroj: [1]

4.2.4. Čas analýzy dát

Zo štúdie CheckMate649 sú dostupné výsledky piatich analýz, s najnovším dátumom ukončenia zberu dát (z angl. Data-Cut Off, DCO) v 07/2024. KM dáta sú dostupné z DCO 08/2022 s minimálnym sledovaním 36 mesiacov a mediánom dĺžky sledovania v ramene NIVO + ChT 47 mesiacov. Vo výsledkoch účinnosti reportujeme informatívne všetky analýzy.

Tabuľka 10: Prehľad vykonaných analýz v štúdiu CheckMate 649

Minimálny čas sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Medián dĺžky sledovania pre NIVO + ChT
12,1 mesiacov	10. júl 2020	13,1 mesiaca
24 mesiacov	27. máj 2021	-
36,2 mesiacov	31. august 2022	47,4 mesiaca
48,1 mesiacov	29. máj 2023	-
60 mesiacov	1. júl 2024	-

Zdroj: [1]

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [17,18,19,20,21]

Podrobnosti o výsledkoch analýz z jednotlivých DCO v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Pri minimálnom sledovaní 60 mesiacov bol medián celkového prežívania v ramene NIVO + ChT 14,4 mesiaca (95 % CI 13,1 – 16,2) a v kontrolnom ramene 11,1 mesiaca (95% CI 10,1 – 12,1). Hodnota HR (z angl. hazard ratio, pomer rizík) pre OS predstavuje 0,71 (95 % CI 0,61 – 0,81). Miera OS na základe poslednej analýzy predstavovala v populácii PD-L1 CPS ≥ 5 po 60 mesiacoch 16 % v ramene NIVO +ChT a 6 % v ramene ChT.

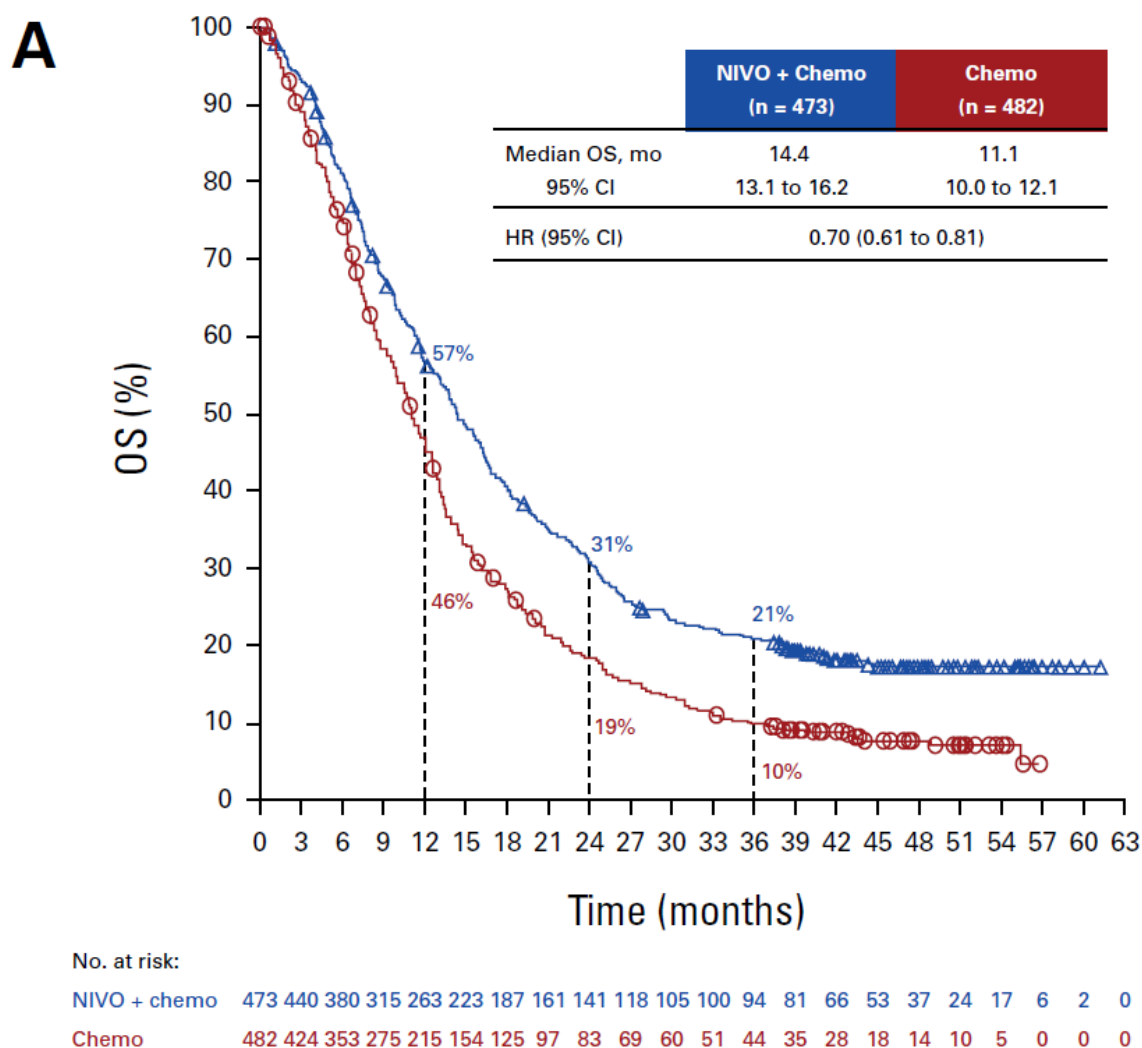
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie CheckMate 649 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5

	NIVO + ChT (n = 473)	ChT (n = 482)
DCO 07/2020 [17]		
Minimálna dĺžka sledovania	12,1 mesiaca	
Medián OS (95 % CI)	14,4 (13,1 – 16,2)	11,1 (10,0 – 12,1)
OS HR (98,4 % CI)	0,71 (0,59 – 0,86)	
Miera prežívania po 12 mesiacoch (95 % CI)	57 % (53 – 62)	46 % (42 – 51)
DCO 05/2021 [18]		
Minimálna dĺžka sledovania	24 mesiacov	
Medián OS (95 % CI)	14,4	11,1
OS HR (95 % CI)	0,70 (0,61 – 0,81)	
Miera prežívania po 24 mesiacoch (95 % CI)	-	-
DCO 08/2022 [19]		
Minimálna dĺžka sledovania	36,2 mesiaca	
Medián OS (95 % CI)	14,4 (13,1 – 16,2)	11,1 (10,0 – 12,1)
OS HR (95 % CI)	0,70 (0,61 – 0,81)	
Miera prežívania po 36 mesiacoch	21 %	10 %
DCO 05/2023 [20]		
Minimálna dĺžka sledovania	48 mesiacov	
Medián OS (95 % CI)	14,4 (13,1 – 16,2)	11,1 (10,1 – 12,1)
OS HR (95 % CI)	0,70 (0,61 – 0,81)	
Miera prežívania po 48 mesiacoch (95 % CI)	17 % (14 – 21)	8 % (6 – 11)
DCO 07/2024 [21]		
Minimálna dĺžka sledovania	60 mesiacov	
Medián OS (95 % CI)	14,4 (13,1 – 16,2)	11,1 (10,1 – 12,1)
OS HR (95 % CI)	0,71 (0,61 – 0,81)	
Miera prežívania po 60 mesiacoch (95 % CI)	16 % (12 – 19)	6 % (4 – 9)

Medián OS – medián celkového prežívania v mesiacoch, OS HR – pomer rizík pre celkové prežívanie

Zdroj: [17,18,19,20,21]

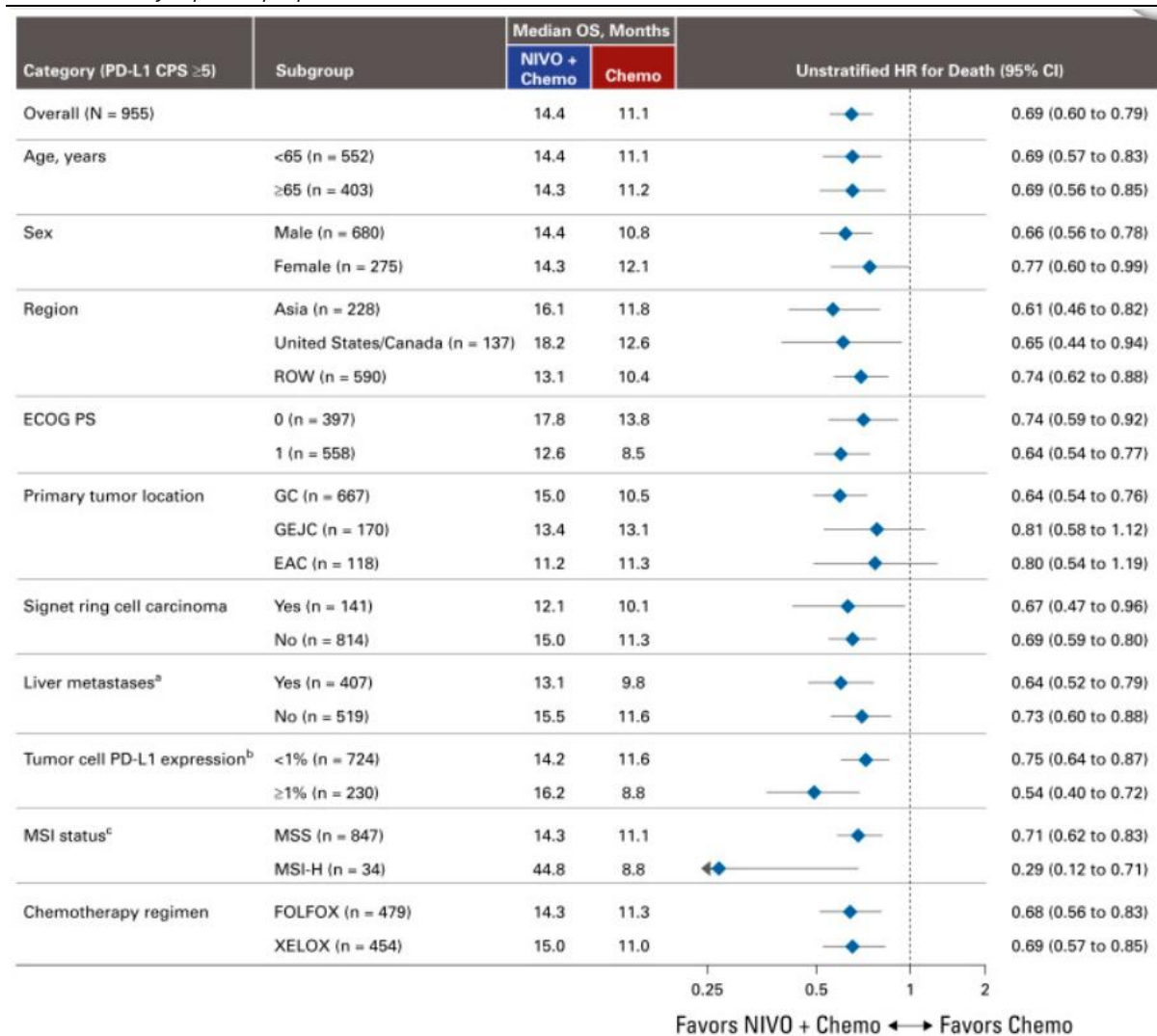
Obrázok 4: Kaplan-Meierove (KM) dáta pre OS z DCO 08/2022 štúdie CheckMate 649



Zdroj: [19]

Uvádzame aj analýzu podskupín pre OS vykonanú v rámci analýzy DCO 08/2022 (36-mesačné sledovanie) v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 (Obrázok 5), keďže v ďalších DCO nie je dostupná analýza podskupín. Vo všetkých podskupinách bol preukázaný štatisticky významný prínos NIVO + ChT voči ChT, s výnimkou podskupín s karcinómom GEJ a pažeráka, kde bol prínos štatisticky nevýznamný, s numerickou prevahou NIVO + ChT. Nebol zistený rozdiel v prínose v závislosti od zvoleného režimu ChT (CAPOX vs. FOLFOX).

Obrázok 5: Analýza podskupín pre OS zo štúdie CheckMate 649



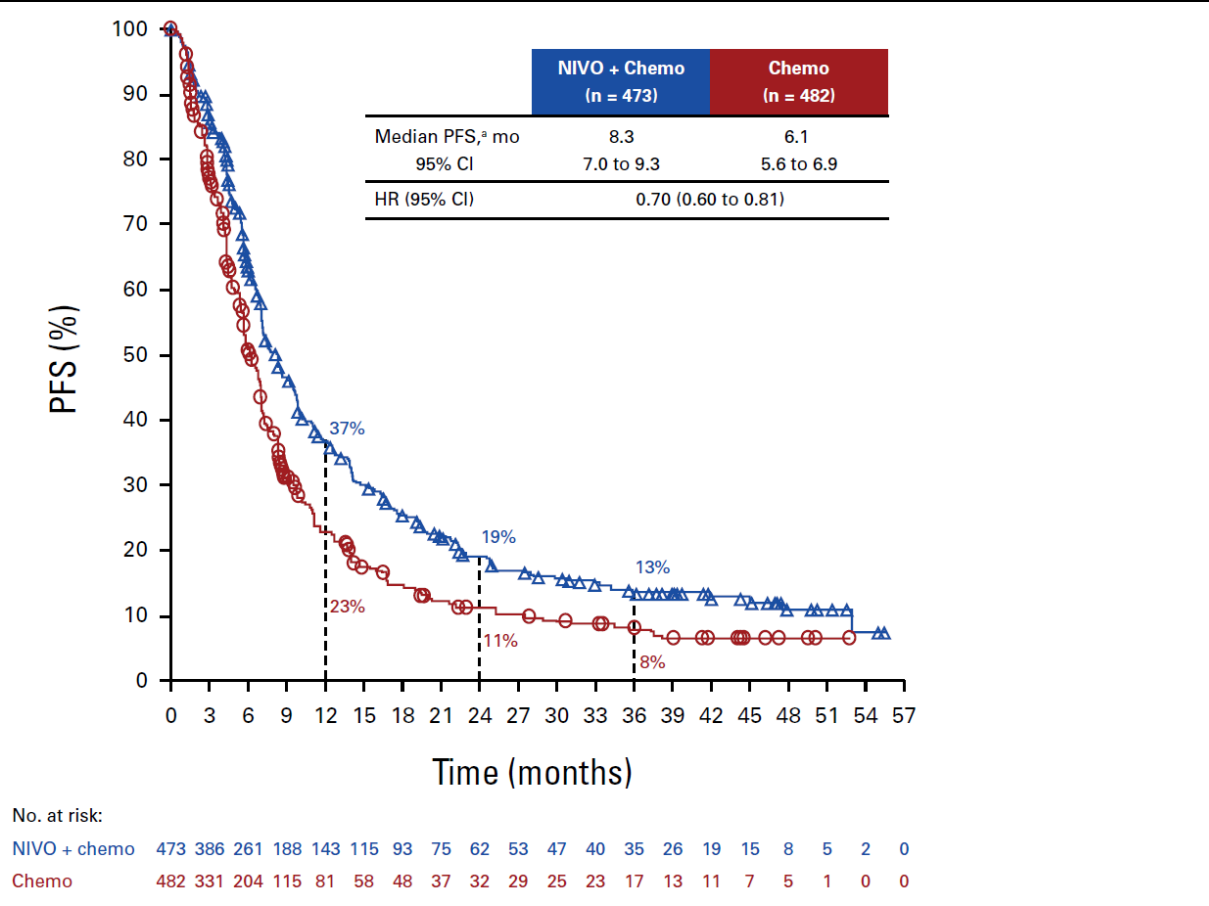
Zdroj: [19]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [17,18,19,20,21]

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 zo všetkých dostupných DCO (dáta z DCO 05/2021 nie sú pre ukazovateľ PFS dostupné) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Pri minimálnej dĺžke sledovania 60 mesiacov bol medián PFS v ramene NIVO + ChT 8,3 mesiaca (95 % CI 7,0 – 9,4) a v ramene ChT 6,1 mesiaca (95 % CI 5,6 – 6,9). Štatisticky významná hodnota HR pre PFS predstavuje 0,71 (95 % CI 0,61 – 0,82). Posledné dáta o miere PFS sú dostupné z 3. analýzy a miera PFS po 36 mesiacoch bola v ramene NIVO + ChT 13 % a v ramene ChT 8 %.

Obrázok 6: KM dáta pre PFS z DCO 08/2022 štúdie CheckMate 649



Zdroj: [19]

Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie CheckMate 649 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5

	NIVO + ChT (n = 473)	ChT (n = 482)
DCO 07/2020 [17]		
Minimálna dĺžka sledovania	12 mesiacov	
Medián PFS (95 % CI)	7,5 (7,0 – 8,4)	6,9 (6,1 – 7,0)
PFS HR (98,4 % CI)	0,74 (0,65 – 0,85)	
Miera prežívania bez progresie po 12 mesiacoch (95 % CI)	36 % (32 – 41)	22 % (18 – 26)
DCO 08/2022 [19]		
Minimálna dĺžka sledovania	36 mesiacov	
Medián PFS (95 % CI)	8,3 (7,0 – 9,3)	6,1 (5,6 – 6,9)
PFS HR (95 % CI)	0,70 (0,60 – 0,81)	
Miera prežívania bez progresie po 36 mesiacoch	13 %	8 %
DCO 05/2023 [20]		
Minimálna dĺžka sledovania	48 mesiacov	
Medián PFS (95 % CI)	8,3 (7,0 – 9,3)	6,1 (5,6 – 6,9)
PFS HR (95 % CI)	0,71 (0,61 – 0,82)	
Miera prežívania bez progresie po 48 mesiacoch (95 % CI)	-	-
DCO 07/2024 [21]		
Minimálna dĺžka sledovania	60 mesiacov	
Medián PFS (95 % CI)	8,3 (7,0 – 9,4)	6,1 (5,6 – 6,9)
PFS HR (95 % CI)	0,71 (0,61 – 0,82)	
Miera prežívania bez progresie po 60 mesiacoch (95 % CI)	-	-

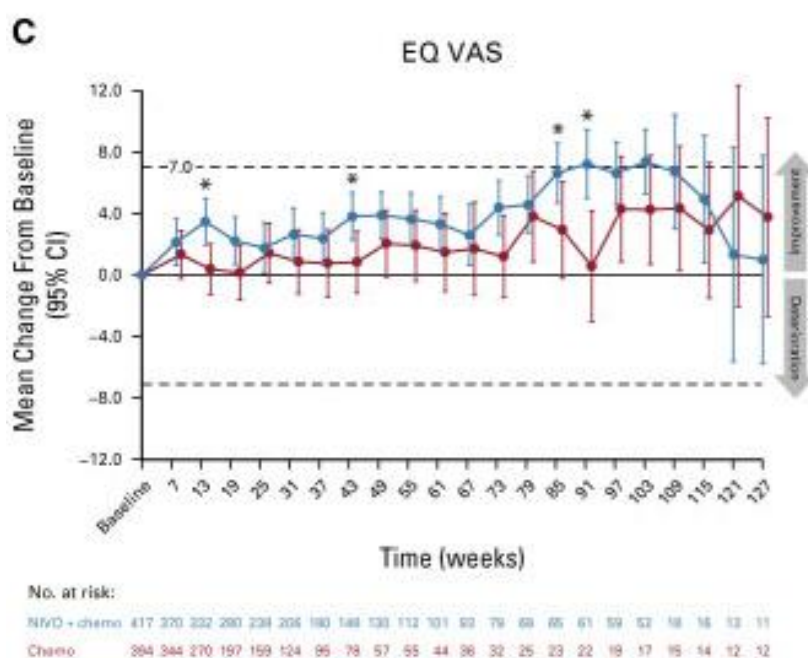
Zdroj [17,19,20,21]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D, EQ-5D VAS a FACT-Ga

Pacienti, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby a vyplnili dotazník na začiatku štúdie (≥ 95 % pacientov), boli zahrnutí do hodnotenia kvality života. Kvalita života sa hodnotila u celej populácie a u populácie pacientov s PD-L1 ≥ 5 prostredníctvom dotazníka EQ-5D, EQ-5D VAS a dotazníka FACT-Ga pri vstupe do štúdie a následne každých 6 týždňov. Po ukončení liečby hodnotenie kvality života pokračovalo pri následných kontrolách s frekvenciou každé tri mesiace. V neverejnej prílohe k FER je dostupná analýza EQ-5D-3L utilít použitých do modelu z DCO 05/2023, v ktorej je maximálny počet následných kontrol ■■■. Za klinicky významný rozdiel bol považovaný rozdiel 0,08 pri EQ-5D, 7 bodov pri EQ-5D VAS, 15,1 bodu pri FACT-Ga a 8,2 bodu pri samotnej gastrickej škále GaCS [22]. Výsledky v populácii PD-L1 CPS ≥ 5 uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 7, Obrázok 8, Obrázok 9, Obrázok 10). Rozdiely medzi ramenami boli vo väčšine časových bodov v prospech NIVO + ChT, ale neboli klinicky významné a neboli formálne štatisticky testované, keďže išlo o exploratívne ukazovatele.

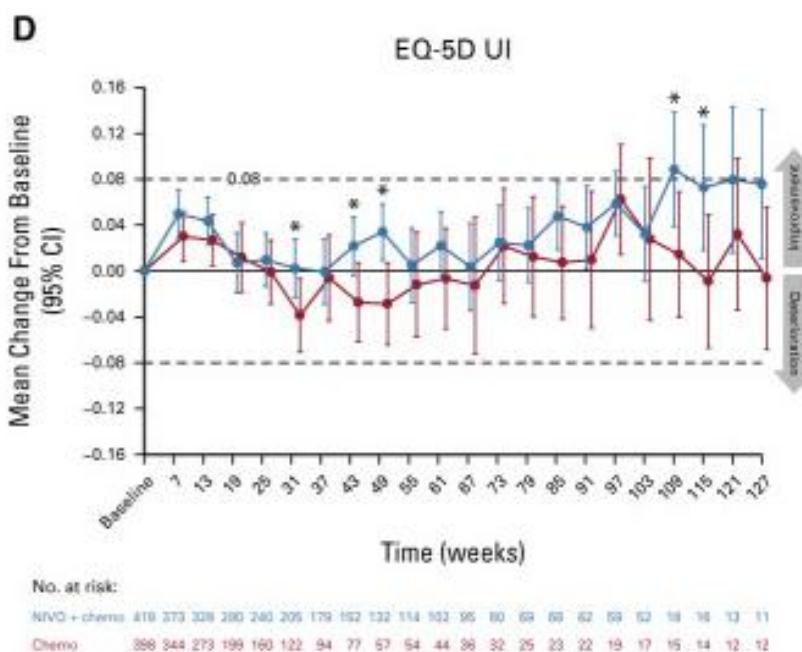
Obrázok 7: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa EQ VAS



* $p < 0,05$ nebolo štatisticky testované

Zdroj: [22]

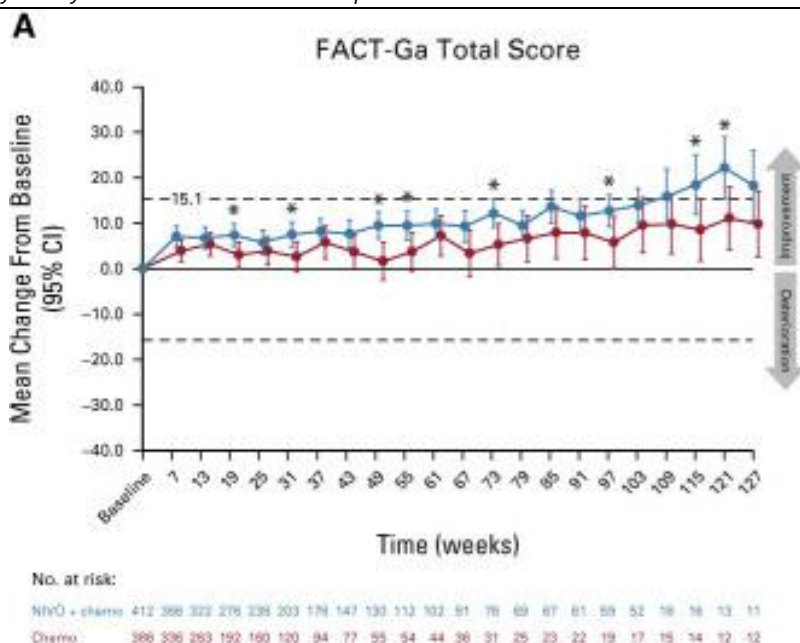
Obrázok 8: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa EQ-5D



* $p < 0,05$ nebolo štatisticky testované

Zdroj: [22]

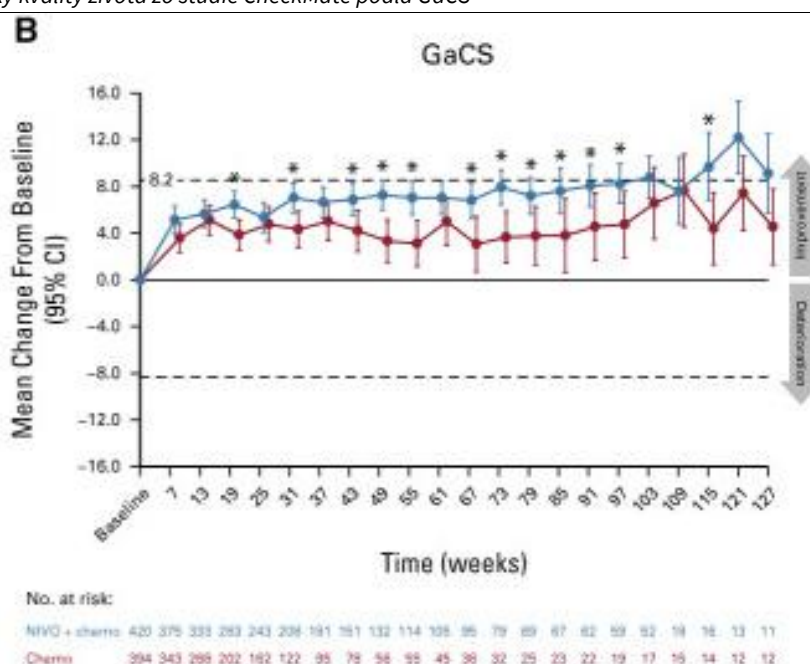
Obrázok 9: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa FACT-Ga



* $p < 0,05$ nebolo štatisticky testované

Zdroj: [22]

Obrázok 10: Výsledky kvality života zo štúdie CheckMate podľa GaCS



* $p < 0,05$ nebolo štatisticky testované

Zdroj: [22]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť NIVO v kombinácii s ChT bola hodnotená na základe klinickej štúdie CheckMate 649, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (782 pacientov v ramene NIVO + ChT a 767 pacientov v ramene ChT). Populácia, v ktorej bola sledovaná bezpečnosť je väčšia než populácia PD-L1 CPS ≥ 5 , ktorá je relevantná pre toto hodnotenie.

Hodnotené ukazovatele

Percentuálny podiel pacientov s nežiaducimi udalosťami (z angl. Adverse events, AE), s AE vyhodnotenými skúšajúcim ako súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-related adverse events, TRAEs), so závažnými TRAE, s TRAE vedúcimi k prerušeniu liečby a imunitne sprostredkované AE (z angl. Immune-mediated adverse event, IMAE).

TRAE boli definované ako AE vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou. Sledovanie pacientov z dôvodu TRAE prebiehalo aj po ukončení liečby až do ich vyriešenia – návrat do pôvodného stavu alebo dosiahnutie stupňa ≤ 1 .

Závažné TRAE boli definované ako TRAE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodená abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekárske alebo chirurgické zákroky, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov.

IMAE boli definované ako AE v kategóriách hnačka/kolitída, hepatitída, pneumonitída, nefritída a renálne poruchy, vyrážka, hypersenzitivita/reakcia na infúziu a endokrinné poruchy, ktoré:

- sa vyskytli do 100 dní od poslednej dávky liečiva bez ohľadu na príčinu,
- boli liečené imunomodulačnou liečbou (obvykle systémovým podaním kortikosteroidov), okrem endokrinných porúch,
- ktoré nemali inú jasnú etiológiu alebo mali imunitnú zložku.

Údaje o výskyte AE z akejkoľvek príčiny, závažné AE (z angl. serious AE, SAE) a TRAE sú dostupné v reporte EMA [23] z 1. analýzy (min. sledovanie 12 mesiacov). Z DCO 08/2022 sú dostupné iba údaje o TRAE.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výskyt AE v štúdiu CheckMate 649 po minimálne 12-mesačnom sledovaní (medián dĺžky liečby 6,75 mesiacov v ramene NIVO + ChT a 4,86 mesiacov v ramene ChT) je uvedený nižšie (Obrázok 11):

- Výskyt AE bol v oboch ramenách vyvážený, celkovo bola frekvencia AE 99 % v ramene NIVO + ChT a 98 % v ramene ChT, z toho 94 %, resp. 89 % bolo súvisiacich s liečbou.
- Najčastejšími AE boli v oboch ramenách nauzea, hnačka a anémia.
- SAE sa vyskytli u 54 % pacientov v ramene NIVO + ChT a 44 % pacientov v ramene ChT.
- AE, ktoré viedli k prerušeniu liečby, sa vyskytli u 47 % pacientov v ramene NIVO + ChT a 33 % pacientov v ramene ChT.
- AE stupňa 3-4 sa vyskytli u 69 % pacientov v ramene NIVO + ChT a 60 % pacientov v ramene ChT, pričom najčastejšie sa v oboch ramenách vyskytovali neutropénia, znížený počet neutrofilov a anémia.
- Bolo zaznamenaných 16 úmrtí, ktoré boli vyhodnotené ako súvisiace s liečbou, z toho 12 v ramene NIVO + ChT a 4 v ramene ChT.
- Výskyt IMAE bol výrazne vyšší v ramene NIVO + ChT (Obrázok 12), pričom väčšina z nich bola stupňa 1 – 2.

V ďalších DCO neboli hlásené žiadne nové bezpečnostné signály. Z údajov o výskyte TRAE po 36-mesačnom sledovaní (Obrázok 13) vyplýva, že percentuálny podiel výskytu TRAE a závažných TRAE sa takmer nezmenil, stúpol však počet TRAE, ktoré viedli k prerušeniu liečby (z 36 % na 42 % v ramene NIVO + ChT a z 24 % na 26 % v ramene ChT).

Po prepočítaní výskytu AE na dĺžku expozície liečbe bol výskyt:

- akýchkoľvek AE na úrovni 2273/100 pacientorokov v ramene NIVO + ChT a 2139/100 pacientorokov v ramene ChT
- TRAE na úrovni 1368/100 pacientorokov v ramene NIVO + ChT a 1305/100 pacientorokov v ramene ChT [23].

Obrázok 11: Prehľad AE z akejkoľvek príčiny z 1. analýzy štúdie CheckMate 649

No. of Subjects (%)				
Safety Parameters	Nivo + Chemo (N = 782)		Chemo (N = 767)	
Deaths	538 (68.8)		572 (74.6)	
Primary Reason for Death				
Disease	465 (59.5)		506 (66.0)	
Study Drug Toxicity	12 (1.5)		4 (0.5)	
Unknown	12 (1.5)		18 (2.3)	
Other	49 (6.3)		44 (5.7)	
Adverse Event Grades				
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality SAEs	423 (54.1)	281 (35.9)	335 (43.7)	229 (29.9)
Drug-related SAEs	172 (22.0)	131 (16.8)	93 (12.1)	77 (10.0)
All-causality AEs leading to DC	371 (47.4)	194 (24.8)	251 (32.7)	113 (14.7)
Drug-Related AEs leading to DC	284 (36.3)	132 (16.9)	181 (23.6)	67 (8.7)
All-causality AEs	776 (99.2)	540 (69.1)	752 (98.0)	456 (59.5)
Drug-related AEs	738 (94.4)	462 (59.1)	679 (88.5)	341 (44.5)
≥ 15% of Subjects in Any Treatment Group				
Nausea	323 (41.3)	20 (2.6)	292 (38.1)	19 (2.5)
Diarrhea	253 (32.4)	35 (4.5)	206 (26.9)	24 (3.1)
Neuropathy Peripheral	221 (28.3)	31 (4.0)	190 (24.8)	22 (2.9)
Anaemia	203 (26.0)	47 (6.0)	171 (22.3)	21 (2.7)
Fatigue	202 (25.8)	30 (3.8)	173 (22.6)	17 (2.2)
Vomiting	195 (24.9)	17 (2.2)	166 (21.6)	24 (3.1)
Neutropenia	191 (24.4)	118 (15.1)	181 (23.6)	93 (12.1)
Neutrophil Count Decreased	158 (20.2)	83 (10.6)	118 (15.4)	67 (8.7)
Thrombocytopenia	157 (20.1)	19 (2.4)	145 (18.9)	13 (1.7)
Decreased Appetite	157 (20.1)	14 (1.8)	139 (18.1)	13 (1.7)
Platelet Count Decreased	156 (19.9)	20 (2.6)	115 (15.0)	19 (2.5)
Peripheral Sensory Neuropathy	137 (17.5)	16 (2.0)	119 (15.5)	14 (1.8)

Zdroj: [23]

Obrázok 12: Prehľad IMAE z 1. analýzy štúdie CheckMate 649

Safety Parameters	No. of Subjects (%)			
	Nivo + Chemo (N = 782)		Chemo (N = 767)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Hypersensitivity/Infusion Reactions	111 (14.2)	17 (2.2)	42 (5.5)	11 (1.4)
All-causality IMAEs within 100 days of last dose Treated with Immune Modulating Medication				
Diarrhea/Colitis	26 (3.3)	17 (2.2)	0	0
Hepatitis	19 (2.4)	13 (1.7)	0	0
Pneumonitis	33 (4.2)	15 (1.9)	0	0
Nephritis/Renal Dysfunction	4 (0.5)	2 (0.3)	0	0
Rash	51 (6.5)	11 (1.4)	4 (0.5)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	6 (0.8)	1 (0.1)	0	0
All-causality Endocrine IMAEs within 100 days of last dose With or Without Immune Modulating Medication				
Adrenal Insufficiency	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
Hypophysitis	6 (0.8)	3 (0.4)	0	0
Hypothyroidism/Thyroiditis	74 (9.5)	0	6 (0.8)	0
Diabetes Mellitus	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Hyperthyroidism	23 (2.9)	0	2 (0.3)	0
All-causality OESIs within 100 days of last dose With or Without Immune Modulating Medication				
Pancreatitis	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
Encephalitis	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Myositis/Rhabdomyolysis	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
Myasthenic Syndrome	0	0	0	0
Demyelination	0	0	0	0
Guillain-Barre Syndrome	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Uveitis	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Myocarditis	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Graft Versus Host Disease	0	0	0	0

Zdroj: [23]

Obrázok 13: Výsledky bezpečnosti v štúdiu CheckMate 649 z DCO 08/2022 (min. sledovanie 36 mesiacov, zahŕňa iba TRAE)

Patients	Nivolumab Plus Chemotherapy (n = 782) ^{a,b}		Chemotherapy (n = 767) ^{a,b}	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All events	739 (95)	473 (60)	682 (89)	346 (45)
Serious events	176 (23)	134 (17)	95 (12)	78 (10)
Events leading to discontinuation	331 (42)	147 (19)	198 (26)	73 (10)
Events in 10% or more of treated patients in either arm				
Nausea	328 (42)	21 (3)	300 (39)	19 (2)
Diarrhea	257 (33)	35 (4)	207 (27)	24 (3)
Peripheral neuropathy	228 (29)	34 (4)	194 (25)	23 (3)
Anemia	205 (26)	47 (6)	175 (23)	20 (3)
Fatigue	206 (26)	30 (4)	175 (23)	18 (2)
Vomiting	199 (25)	17 (2)	171 (22)	24 (3)
Neutropenia	196 (25)	123 (16)	185 (24)	96 (13)
Decreased appetite	158 (20)	14 (2)	139 (18)	13 (2)
Neutrophil count decreased	159 (20)	84 (11)	118 (15)	67 (9)
Thrombocytopenia	159 (20)	21 (3)	150 (20)	14 (2)
Platelet count decreased	161 (21)	20 (3)	115 (15)	19 (2)
Peripheral sensory neuropathy	137 (18)	16 (2)	119 (16)	14 (2)
AST increased	124 (16)	13 (2)	70 (9)	5 (<1)
WBC count decreased	115 (15)	24 (3)	77 (10)	13 (2)
ALT increased	91 (12)	7 (<1)	51 (7)	5 (<1)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	98 (13)	13 (2)	85 (11)	9 (1)
Lipase increased	89 (11)	45 (6)	34 (4)	16 (2)
Rash	76 (10)	7 (<1)	11 (1)	0
Asthenia	76 (10)	7 (<1)	83 (11)	10 (1)

Zdroj: [19]

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

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať zodpovedajúce posúdenie na potvrdenie etiológie alebo na vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie NIVO prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie použije imunosupresia kortikosteroidmi, po zlepšení sa má začať postupné znižovanie dávky s trvaním minimálne 1 mesiac. Náhle zníženie dávky môže viesť k zhoršeniu alebo opätovnému výskytu nežiaducej reakcie. Ak aj napriek používaniu kortikosteroidov nastane zhoršenie alebo nedochádza k zlepšeniu, má sa pridať nekortikosteroidná imunosupresívna liečba.

Liečba NIVO sa nemá obnoviť dovtedy, kým pacient dostáva imunosupresívne dávky kortikosteroidov alebo inú imunosupresívnu liečbu. Antibiotiká sa majú profylakticky použiť na zabránenie vzniku oportúnnych infekcií u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu.

Pri opätovnom výskyte akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa musí liečba NIVO natrvalo ukončiť.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Interná validita štúdie CheckMate 649 je dostatočná na preukázanie prínosu v cieľovej populácii pacientov. V štúdiu nedochádzalo ku prechodu pacientov medzi ramenami. Nedostatkom internej validity je chýbajúce zaslepenie. Vzhľadom na skutočnosť, že PFS bolo vyhodnocované centrálnou zaslepeným spôsobom a na OS nemá zaslepenie výrazný vplyv, potenciálne skreslenie je obmedzené na hodnotenie bezpečnosti a kvality života. Nepovažujeme preto internú validitu za významne zníženú v súlade s ERG NICE a EMA [15, str. 260; 23, str. 89].

Externá validita

Klinická štúdia CheckMate 649

Externú validitu prvej časti štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. V dôsledku exkluzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít, predchádzajúcej liečby alebo výkonnostného stavu horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu. Mierna neistota je spojená so zastúpením chemoterapeutických režimov CAPOX a FOLFOX v štúdiu a v klinickej praxi na Slovensku.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti dostupný.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úprave PICO v časti komparátory. Namiesto režimov CAPOX a FOLFOX sme ako komparátor akceptovali terapeutický mix zložený z týchto dvoch režimov. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Kombinácia NIVO + ChT preukázala štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v OS a PFS voči samotnej ChT.

Pacienti užívajúci NIVO + ChT dosiahli na základe štúdie CheckMate 649 lepšie výsledky mortality ako pacienti užívajúci iba ChT. Pri minimálnej dĺžke sledovania 60 mesiacov bol medián prežívania v populácii PD-L1 CPS ≥ 5 v ramene NIVO + ChT 14,4 mesiaca (95 % CI 13,1 – 16,2) a v ramene ChT 11,1 mesiaca (95 % CI 10,1 – 12,1), so štatisticky významným HR = 0,70 (95 % CI 0,61 – 0,81). Miera 5-ročného OS v ramene NIVO + ChT predstavuje 16 % a v ramene ChT 6 %.

Liečba NIVO + ChT má na základe analýzy podskupín z DCO 08/2022 štatisticky významný prínos bez ohľadu na zvolený chemoterapeutický režim (HR OS pre režim FOLFOX 0,68 a pre režim CAPOX 0,69). V analýze podskupín nebola preukázaná štatistická významnosť v podskupinách pacientov s karcinómom pažeráka a GEJ, čo považujeme za neistotu.

Výsledky prežívania bez progresie v populácii PD-L1 CPS ≥ 5 preukazujú prínos liečby NIVO + ChT. Pri minimálnej dĺžke sledovania 60 mesiacov bol medián PFS v ramene NIVO + ChT 8,3 mesiaca (95 % CI 7,0 – 9,4) a v ramene ChT 6,1 mesiaca (95 % CI 5,6 – 6,9), HR PFS predstavuje štatisticky významnú hodnotu 0,71 (95 % CI 0,61 – 0,82).

OS a PFS v skupine pacientov PD-L1 CPS ≥ 5 boli sledované ako primárne ukazovatele.

Kvalita života pri liečbe NIVO + ChT dosahovala oproti ChT vo väčšine časových bodov numericky lepšie výsledky, ktoré však nedosiahli klinickú významnosť a neboli formálne štatisticky testované.

Z pohľadu bezpečnosti bol v ramene NIVO + ChT v porovnaní s ramenom ChT pozorovaný vyšší výskyt jednotlivých AE (99 % v ramene NIVO + ChT a 98 % v ramene ChT), vyšší výskyt SAE (54 % pacientov v ramene NIVO + ChT a 44 %

pacientov ramene ChT), výskyt AE stupňa viac ako 3 (69 % pacientov v ramene NIVO + ChT a 60 % pacientov v ramene ChT), ako aj výskyt TRAE a IMAE. Komisia pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) EMA v reporte uviedla, že liečba NIVO + ChT je spojená s významnou toxicitou, ktorá je spôsobená okrem AE chemoterapie a AE NIVO (najmä IMAE) aj tzv. „overlapping“ (z angl. prekrývajúce sa) AE, ktorých príčinou môžu byť ChT aj NIVO a ktorých výskyt môže naznačovať aditívny účinok NIVO a ChT na bezpečnosť. Výsledky bezpečnosti sú v súlade so známym bezpečnostným profilom NIVO a ChT, CHMP však uviedla, že je potrebné posudzovať účinok liečby s ohľadom na závažnosť toxicity liečby [23].

Neistota spojená s klinickým dôkazom je nízka. V internej validite vyplýva neistota z chýbajúceho zaslepenia ramien, ktoré však pravdepodobne neovplyvnilo výsledky OS a PFS. Externá validita môže byť znížená rozdielmi medzi inklúznymi a exklúznymi kritériami štúdie a cieľovou populáciou na Slovensku. Prínos preukázaný v štúdiu s pacientami bez niektorých druhov komorbidít, s lepším výkonnostným stavom a najmenej 6 mesiacov po predchádzajúcej liečbe nemusí zodpovedať prínosu v klinickej praxi. Neistotou je aj zastúpenie režimov CAPOX a FOLFOX na Slovensku a jeho súlad so štúdiou.

NIHO teda odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s ECOG 0 – 1, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

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 komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

NIVO pri požadovanej výške úhrady 435,09 € za 40 mg balenie a 1 113,5 € za 100 mg balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol NIVO + ChT voči samotnej ChT ICUR vo výške 59-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 68-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie nastavenie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje NIVO + ChT ICUR voči ChT vo výške 74-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68-tisíc €/QALY. NIVO + ChT dosahuje klinický prínos voči ChT + [] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške []-tisíc €.

Aby liek Opdivo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [] € za 40 mg balenie, čo predstavuje zľavu [] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 435,09 € a maximálne vo výške [] € za 100 mg balenie, čo predstavuje zľavu [] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 113,53 €.

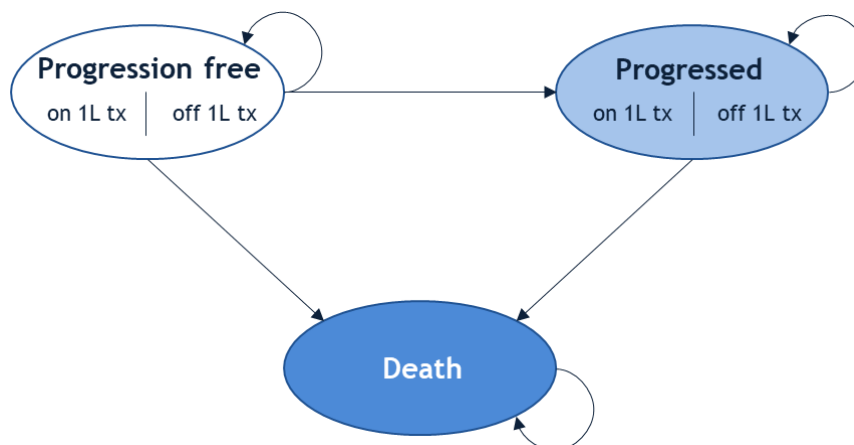
Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je modelovanie celkového prežívania pacientov a použité hodnoty utilít. Táto neistota je znížená zapracovaním vyprchania účinku.

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

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Farmako-ekonomický model (FEM) rozlišuje 3 stavy: s progresiou ochorenia (z angl. progressed disease, PD), bez progresie ochorenia (z angl. progression free, PF) a smrť. Schému modelu uvádzame nižšie (Obrázok 14). Model obsahuje zmiešaný komparátor ChT (zložený z režimov FOLFOX a CAPOX). Bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont do veku 100 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 7 dní. DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu.

Obrázok 14: Schéma farmakoekonomického modelu



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenia DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme predložený typ modelu.** PSM model je v onkológii štandardne používaným typom modelu v ekonomických hodnoteniach. Pre anglickú agentúru NICE DR predložil iný typ modelu, v ktorom bol zahrnutý stav dlhodobej remisie so staršími dátami než model predložený na Slovensku [15].
- **Akceptujeme neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu.** Vzhľadom na dĺžku cyklu, ktorá je kratšia než frekvencia dávkovania väčšiny liečiv a dostatočne krátka, aby zachytávala všetky prínosy, považujeme neaplikovanie korekcie za primerané.
- **Ostatné nastavenia akceptujeme.** Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie.

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Prínos NIVO + ChT v porovnaní s ChT vychádza z dát štúdie CheckMate 649 pri minimálnom sledovaní 48 mesiacov u pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 . V predloženom FEM pacienti zotrvávajú na liečbe podľa krivky času do ukončenia liečby (ToT, z angl. time on treatment) vychádzajúcej zo štúdie CheckMate 649.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme použitie údajov o účinnosti NIVO + ChT a ChT zo štúdie CheckMate 649 pri minimálnom sledovaní 48 mesiacov.** Tieto dáta nie sú posledné dostupné zo štúdie, z časových dôvodov však nebolo možné vyzvať DR na zapracovanie novších dát (so 60-mesačným minimálnym sledovaním). 48-mesačné dáta považujeme za dostatočne zrelé na projektovanie dlhodobého prínosu, na základe mediánov a HR z najnovších dát nepredpokladáme, že by zapracovanie najnovších dát malo významný vplyv na výsledok.
- K modelovanej účinnosti sa vyjadrujeme samostatne v časti 5.2.4 a ku modelovaniu ToT v časti 5.2.7.

5.2.3 Populácia

Počiatkový vek v modeli je nastavený na 60,9 rokov (prebrané zo štúdie CheckMate 649, populácia s PD-L1 ≥ 5). Zvolený bol celoživotný časový horizont (40 rokov) a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model pracuje s podielom mužov (71 %) a žien (29 %), v súlade so štúdiou CheckMate 649. Priemerná hmotnosť je v modeli nastavená na 68,0 kg a priemerná veľkosť povrchu tela na 1,761 m² v súlade so štúdiou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**.

5.2.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

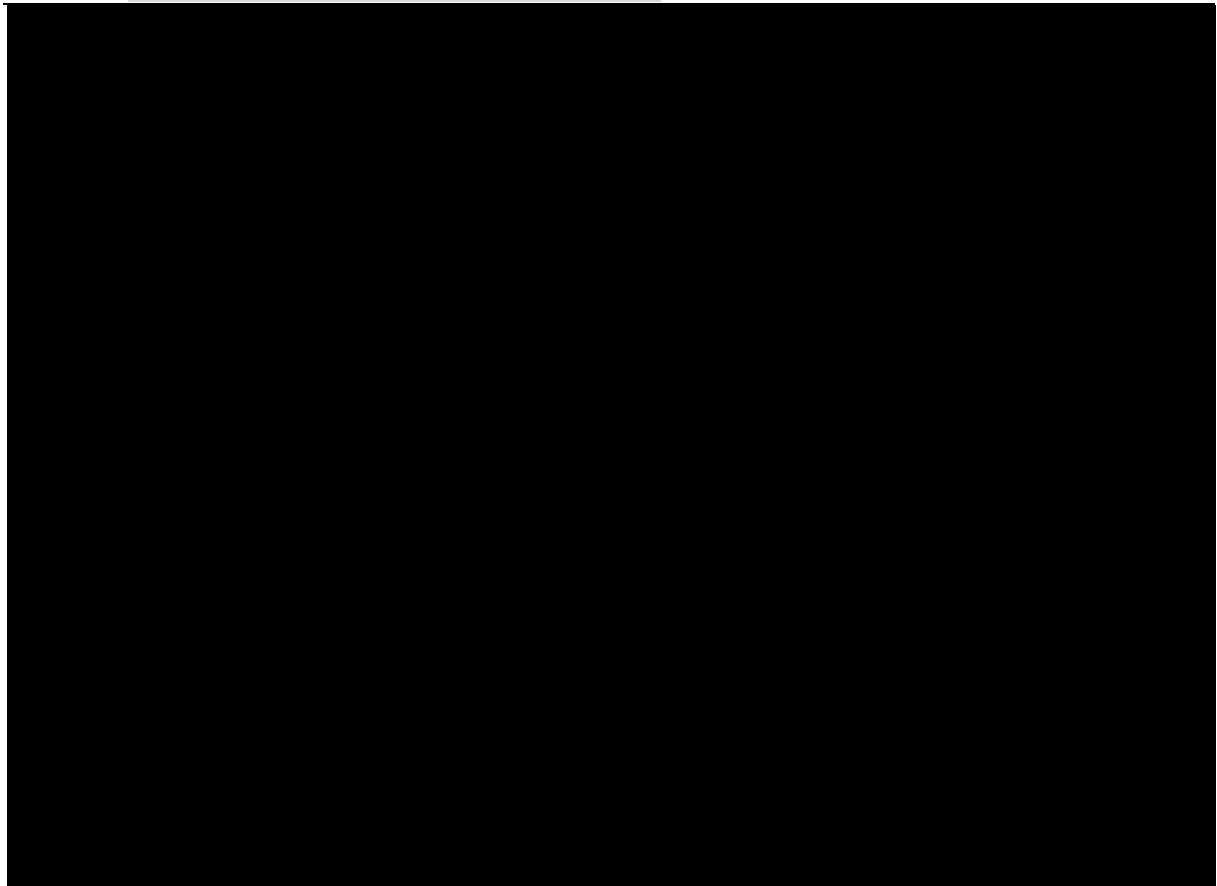
OS je modelované extrapoláciou podľa KM dát zo štúdie CheckMate 649. Krivky boli posudzované a modelované samostatne pre rameno intervencie a komparátora. V základnom scenári DR bola pre rameno NIVO + ChT vybraná funkcia hazard spline s 2 uzlami, ktorá podľa AIC a BIC kritérií poskytuje najlepšiu zhodu. V ramene ChT bola vybraná funkcia hazard spline s 2 uzlami, ktorá podľa AIC a BIC kritérií poskytuje 2. najlepšiu zhodu po log-logistickej (Tabuľka 13). Grafické znázornenia 4 najvhodnejších distribúcií podľa AIC a BIC sú k dispozícii nižšie (Obrázok 15 a Obrázok 16). OS je limitované rizikom úmrtia všeobecnej mortality (podľa úmrtnostných tabuliek z roku 2023) v oboch ramenách. Riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality sa v danom cykle aplikuje, ak je vyššie ako riziko úmrtia podľa extrapolácie OS.

Tabuľka 13: Hodnoty AIC a BIC pre extrapolácie OS v ramene NIVO + ChT a ramene ChT

	NIVO + ChT			ChT		
	Medián OS (mes.)	AIC	BIC	Medián OS (mes.)	AIC	BIC
CheckMate 649	14,4	-	-	11,1	-	-
Exp.	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Gen. gam.	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Log-log.	■	■	■	■	■	■
Log-norm.	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■
1-k hazard	■	■	■	■	■	■
2-k hazard	■	■	■	■	■	■
1-k normal	■	■	■	■	■	■
2-k normal	■	■	■	■	■	■
1-k odds	■	■	■	■	■	■
2-k odds	■	■	■	■	■	■

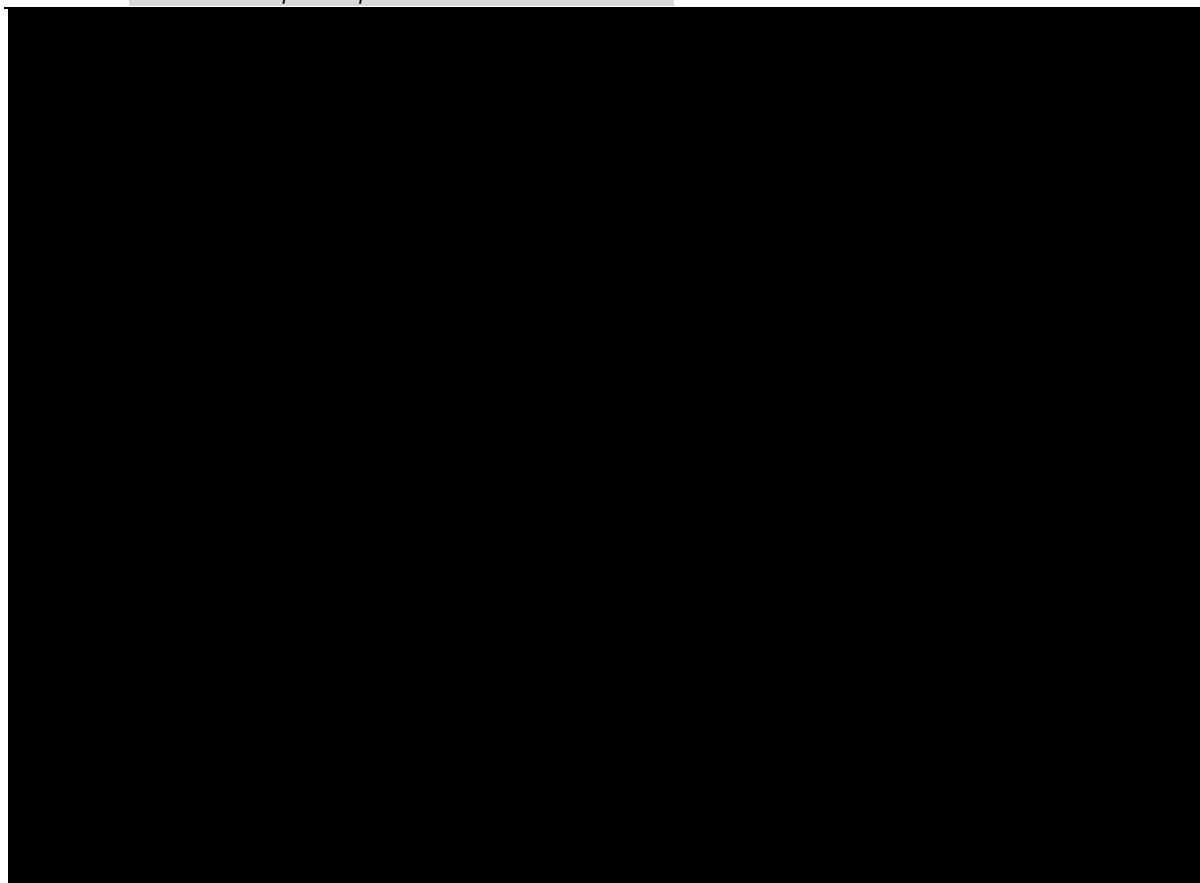
Zdroj: [1]

Obrázok 15: KM dáta a extrapolácie pre OS v horizonte 80 mesiacov



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu DR]

Obrázok 16: KM dáta a extrapolácie pre OS v horizonte 400 mesiacov



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania dlhodobého prínosu v OS **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme použitie kriviek extrapolovaných z KM dát zo štúdie CheckMate 649 v celom horizonte a modelovanie kriviek samostatne pre rameno intervencie a komparátora.**
- **Akceptujeme použitie funkcie hazard spline s 2 uzlami v ramene intervencie.** V ramene intervencie je hazard spline s 2 uzlami najlepšia podľa AIC a BIC kritérií. V porovnaní s mediánom pozorovaným v štúdiu je modelovaný medián mierne konzervatívny, ale koniec krivky je naopak optimistický. Pacienti majú v čase ■■■ mesiacov (koniec KM dát) malé riziko úmrtia (■■■ %) a v čase ■■■ mesiacov (zodpovedá veku ■■■ rokov) je riziko úmrtia vypočítané z extrapolovanej krivky nižšie než riziko úmrtia zo všeobecnej mortality, čo *de facto* modeluje určitú mieru remisie ochorenia u pacientov a riziko úmrtia u pacientov rovnaké ako u celkovej populácie. Nie je jasné, nakoľko je predpoklad remisie pokročilého/metastatického ochorenia klinicky plauzabilný. Modelovanie OS považujeme celkovo za optimistické a spojené s neistotou.
- **Akceptujeme použitie funkcie hazard spline s 2 uzlami v ramene komparátora.** Podľa AIC a BIC je najlepšia log-logistická funkcia a hazard spline s 2 uzlami je druhá najlepšia. V oblasti mediánu sú obe podobne konzervatívne a ich vizuálny fit je podobný. Zmena na log-logistickú funkciu má iba mierny dopad celkový výsledok (zníženie ICUR o 1-tisíc €). Výber hazard spline s 2 uzlami preto považujeme za mierne konzervatívne nastavenie.
- **Akceptujeme ohraničenie mortalitou všeobecnej populácie v oboch ramenách.**
- **Neakceptujeme použitie úmrtnostných tabuliek z roku 2023.** Do modelu sme zapracovali úmrtnostné tabuľky z roku 2024. Zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR.

Prežívanie bez progresie

PFS je modelované extrapoláciou podľa KM dát zo štúdie CheckMate 649. Krivky boli posudzované a modelované samostatne pre rameno intervencie a komparátora. V základnom scenári DR bola pre rameno NIVO + ChT vybraná

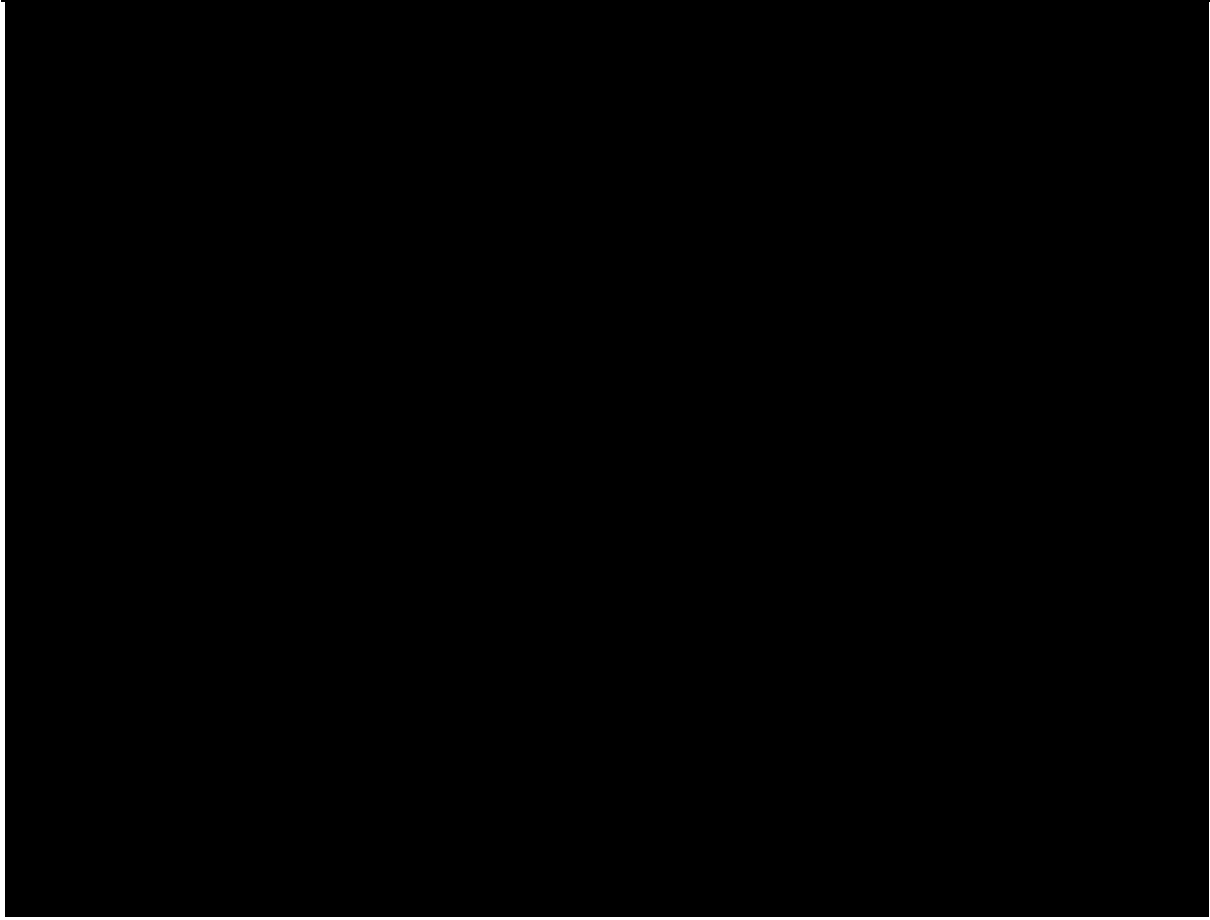
funkcia hazard spline s 2 uzlami, ktorá podľa AIC a BIC kritérií poskytuje 2. najlepšiu zhodu po normal spline s 2 uzlami, vzhľadom na lepší vizuálny fit. V ramene ChT bola vybraná funkcia hazard spline s 2 uzlami, ktorá podľa AIC a BIC kritérií poskytuje najlepšiu zhodu (Tabuľka 14). Grafické znázornenia 4 najvhodnejších distribúcií podľa AIC a BIC sú k dispozícii nižšie (Tabuľka 14).

Tabuľka 14: Hodnoty AIC a BIC pre extrapolácie PFS v ramene NIVO + ChT a ramene ChT

	NIVO + ChT			ChT		
	Medián PFS (mes.)	AIC	BIC	Medián PFS (mes.)	AIC	BIC
CheckMate 649	6,1	-	-	6,1	-	-
Exp.	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Gamma	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Gen. gam.	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Gompertz	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Log-log.	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Log-norm.	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Weibull	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
1-k hazard	■	xxx	xxx	xxx	■	■
2-k hazard	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
1-k normal	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
2-k normal	■	■	■	xxx	xxx	xxx
1-k odds	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
2-k odds	■	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx

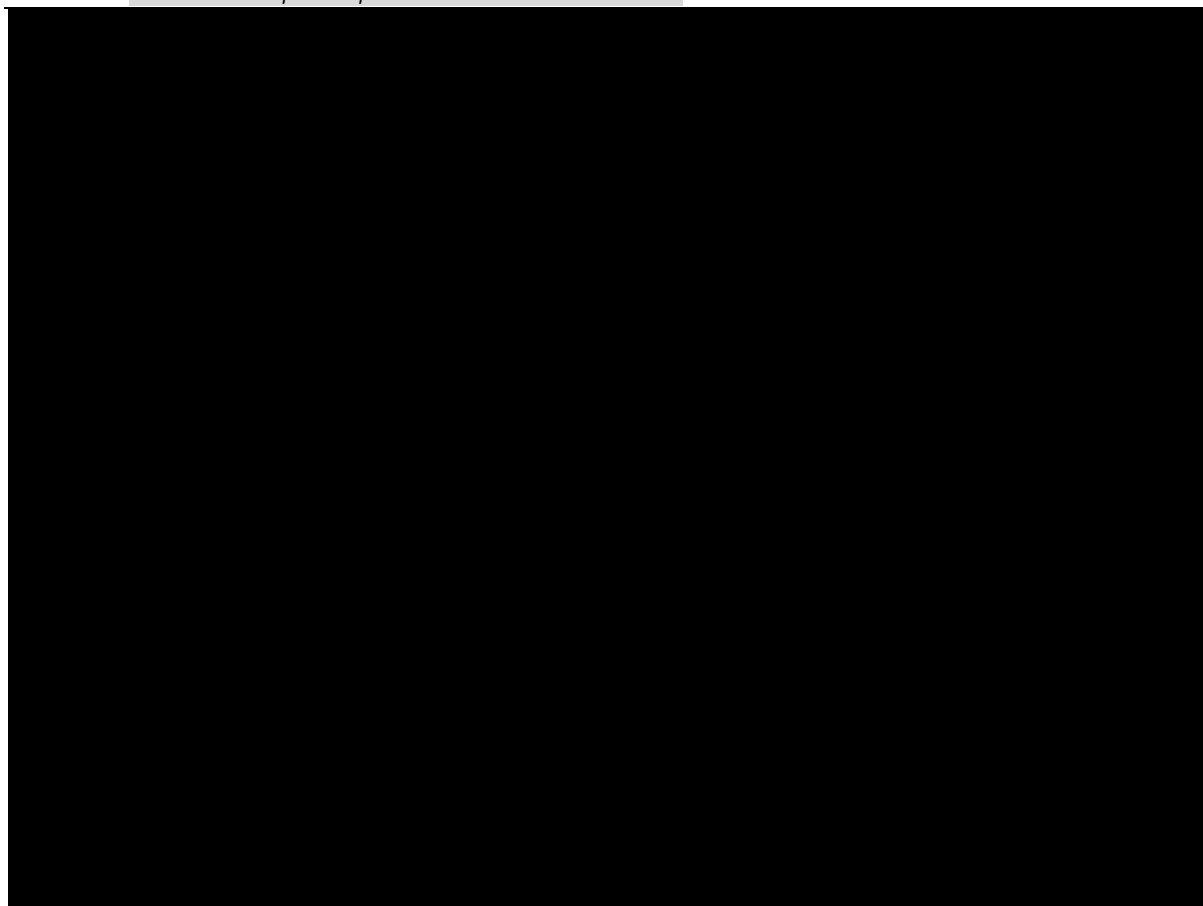
Zdroj: [1]

Obrázok 17: KM dáta a extrapolácie pre PFS v horizonte 80 mesiacov



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu DR]

Obrázok 18: KM dáta a extrapolácie pre PFS v horizonte 400 mesiacov



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme modelovanie PFS.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V kontexte optimistického modelovania OS a obmedzenej maximálnej dĺžky liečby na 24 mesiacov považujeme za potrebné uvažovať vyprchanie prínosu v OS a PFS.
- NICE ERG takisto testovala scenár s okamžitým vyprchaním prínosu po 5 rokoch, avšak nezahrnula ho do svojho základného scenára. DR v hodnotení NICE uviedol ako alternatívny scenár okamžité vyprchanie prínosu po 6,5 rokoch (DR a ERG v tomto bode disponovali s dátami trvajúcimi do 4. roku). Komisia NICE tieto scenáre brala v úvahu, napriek tomu, že čas vyprchania prínosu po 5, alebo 6,5 rokoch považovala za arbitrárne zvolený [15, str. 13].
- V hodnoteniach Keytruda L137 a L139 v rovnakej indikácii bolo v NIHO nastavení modelované vyprchanie prínosu v OS, keďže modely neumožňovali iné nastavenia. V oboch hodnoteniach bolo postupné vyprchanie účinku modelované v priebehu 2 rokov. Začiatok tohto vyprchania závisel od hodnotenia a dostupnosti dlhodobých dôkazov (nastavenie začiatku vyprchania v 5. – 7. roku). Model lieku Opdivo neumožňuje nastavenie vyprchania prínosu, preto sme toto nastavenie zapracovali do modelu. Nastavili sme postupné vyprchanie prínosu v OS a PFS v priebehu 2 rokov so začiatkom 1 rok od času, v ktorom končia KM dáta (približne od ■■■. mesiaca / ■■■. roku pre OS a ■■■. mesiaca / ■■■. roku pre PFS). Riziko udalosti OS a PFS v ramene intervencie sa v priebehu 2 rokov v modeli postupne vyrovná riziku v ramene komparátora.
- Začiatok vyprchania prínosu nastavujeme mierne optimisticky 1 rok po konci KM-dát. Následne postupné trvanie vyprchávania prínosu v priebehu 2 rokov modelujeme v súlade s predpokladmi použitými

v hodnoteniach L137 a L139. Táto zmena zvyšuje ICUR o 16-tisíc €/QALY. Nastavenie vyprchania prínosu mierne znižuje neistotu vyplývajúcu z optimistického modelovania OS.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR v modeli použil hodnoty utilít pre stav PF a PD odvodené z výsledkov dotazníka EQ-5D-3L zo štúdie CheckMate 649 (Tabuľka 15). Bolo zahrnuté znižovanie utilít s vekom s použitím metodiky Ara & Brazier [24]. Boli modelované disutility spojené s nežiaducimi udalosťami stupňa 3 a viac s výskytom aspoň 10 % v ktoromkoľvek ramene. Zdroje disutilít sú externé štúdie.

Tabuľka 15: Hodnoty utilít/disutilít použitých v modeli

Zdravotný stav	Hodnota utility
Pred progresiou	■
Po progresii	■
Nežiaduca udalosť	Hodnota disutility
Anémia	■
Neutropénia	■
Znížený počet neutrofilov	■
Zvýšená hladina lipázy	■

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**.

- V súlade s názorom ERG NICE [15, str. 321] považujeme hodnoty utilít za pomerne vysoké v porovnaní s utilitou bežnej populácie. Pri porovnaní hodnôt utilít s inými hodnoteniami NICE v podobnej indikácii a utilít zo štúdie CheckMate 649 evidujeme nekonzistentnosť. Rozdiel medzi stavmi PD a PF je pomerne malý a teda v oboch stavoch sú modelované relatívne vysoké utility. Takéto nastavenie môže nadhodnocovať prínosy v ramene intervencie, keďže v tomto ramene pacienti prežívajú dlhšie (a teda znižovať ICUR), čo spôsobuje neistotu.
- V porovnaní s NIHO hodnoteniami L137 a L139 (liek Keytruda) sú utility podobné. Údaje priamo zo štúdie považujeme za preferovaný zdroj utilít, preto sme nastavenie DR akceptovali.
- Akceptujeme modelovanie a hodnoty disutilít spojených s AE.

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR do modelu zapracoval nežiadúce účinky stupňa 3 a vyššie, ktoré sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov. Údaje pochádzajú zo štúdie CheckMate 649 pri 36-mesačnom minimálnom sledovaní.

Tabuľka 16: Prehľad modelovaných AE

Nežiaduca udalosť	NIVO + ChT	ChT
Anémia	6,0% (47/782)	2,6% (20/767)
Neutropénia	15,7% (123/782)	12,5% (96/767)
Znížený počet neutrofilov	10,7% (84/782)	8,7% (67/767)
Zvýšená hladina lipázy	5,8% (45/782)	2,1% (16/767)

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Modelovanie iba AE stupňa 3 a viac, ktoré sa vyskytli u aspoň 5 % pacientov znamená, že nie sú zahrnuté náklady a zníženie kvality života pri AE, ktoré nevedú k hospitalizácii alebo pri AE, ktoré sa vyskytovali zriedkavo. Nepredpokladáme však, že by zahrnutie všetkých AE malo významný vplyv na výsledok. K použitým disutilitám súvisiacim s AE sa vyjadrujeme v časti 5.2.5, k nákladom AE v časti 5.2.7.

5.2.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time to discontinuation, TTD)

V predložennom FEM DR modeluje zotrvanie na liečbe priamo pomocou KM dát zo štúdie do 45. mesiaca a následne extrapoláciou KM dát samostatne pre každé rameno. Použitie KM dát DR vysvetľuje tým, že krivka TTD pre NIVO + ChT má v čase 24 mesiacov výrazný skok, ktorý nie je možné modelovať. Tento skok súvisí s obmedzením podávania NIVO na dobu maximálne 24 mesiacov, ktoré je v súlade s SPC. Po čase 45 mesiacov je TTD modelovaná extrapoláciou. V ramene NIVO + ChT je od tohto času použitá funkcia Gamma a v ramene ChT funkcia hazard spline s 2 uzlami. Obe sú najvhodnejšie na základe AIC a BIC kritérií (Tabuľka 17).

Tabuľka 17: Hodnoty AIC a BIC pre extrapolácie TTD kriviek

	NIVO + ChT			ChT		
	Medián OS (mes.)	AIC	BIC	Medián OS (mes.)	AIC	BIC
CheckMate 649	7,1	-	-	4,6	-	-
Exp.	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Gen. gam.	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Log-log.	■	■	■	■	■	■
Log-norm.	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■
1-k hazard	■	■	■	■	■	■
2-k hazard	■	■	■	■	■	■
1-k normal	■	■	■	■	■	■
2-k normal	■	■	■	■	■	■
1-k odds	■	■	■	■	■	■
2-k odds	■	■	■	■	■	■

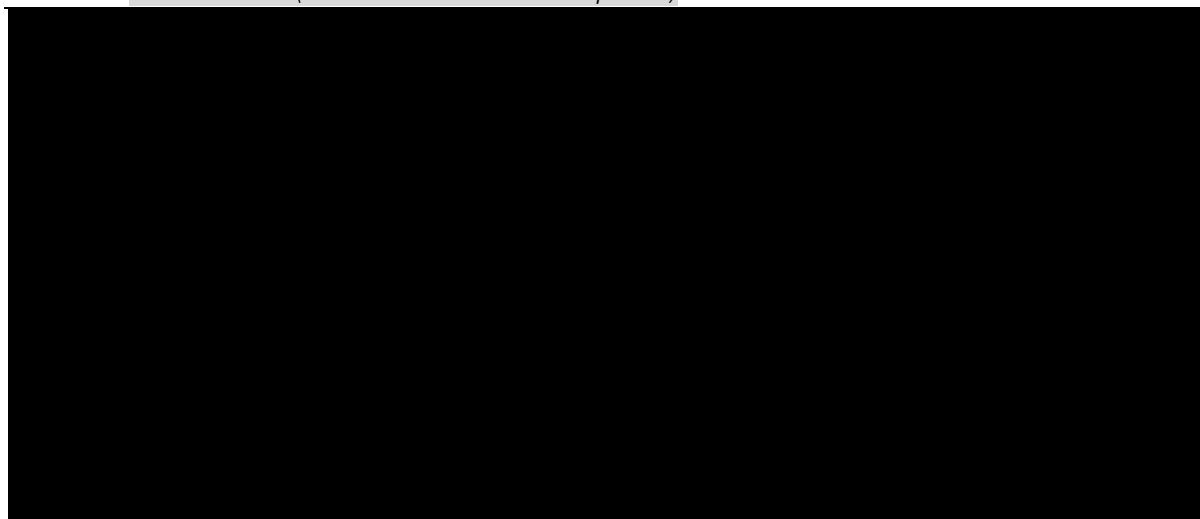
Zdroj:[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme** modelovanie podľa KM dát do 45. mesiaca. Súhlasíme s DR, že je opodstatnené modelovať podávanie NIVO v súlade so štúdiou a s predpokladanou klinickou praxou.
- **Akceptujeme** samostatné extrapolovanie pre každé rameno a výber funkcií podľa DR.
- **Akceptujeme** modelovanie nákladov na NIVO + ChT a ChT podľa TTD krivky.
- **Akceptujeme** modelovanie nákladov za NIVO a ChT v ramene NIVO + ChT podľa rovnakej TTD krivky s obmedzením na 24 mesiacov pre NIVO v súlade s SPC a predpokladanou klinickou praxou.

Obrázok 19: Modelované TTD (kombinované KM dáta a extrapolácia)



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

Náklady na intervenciu a komparátory

DR použil náklady na balenia podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 03/2025 [25]. DR uvažoval namiesto nákladov na leukovorín náklady na kyselinu levofolínovú, keďže leukovorín bol zo ZKL vyradený a tieto liečivá sú terapeuticky zameniteľné. DR uvažoval dávkovanie v súlade s SPC a štúdiou a relatívnu intenzitu dávky jednotlivých liečiv podľa dát zo štúdie (Tabuľka 18). Model započítava náklady na NIVO podľa TTD krivky do 24. mesiaca od začatia liečby.

Tabuľka 18: Hodnoty RDI použité v modeli

účinná látka (liek)	NIVO + FOLFOX	NIVO + XELOX	FOLFOX	XELOX
nivolumab (Opdivo)	■	■	■	■
oxaliplatina	■	■	■	■
kyselina levofolínová [§]	■	■	■	■
fluóruracil	■*	■	■*	■
kapecitabín	■	■	■	■

* RDI pri dávke 400 mg/m², resp. 1 200 mg/m²

[§] kalciumfolinát / leukovorín nie je v ZKL, je nahradený kyselinou levofolínovou pri rovnakej RDI

Zdroj:[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na následnú liečbu

DR modeluje dve následné línie liečby. Podiel pacientov, ktorý absolvuje ďalšiu líniu liečby vychádza z dát zo štúdie a podiel liečob v 2. a 3. línii vychádza z prieskumu medzi odborníkmi. Náklady na liečivá v následných líniiach vychádzajú zo ZKL 03/2025, okrem ramucirumabu, ktorý neevidujeme v ZKL a ani v zoznamoch liečiv uhrádzaných nad rámec kategorizácie. Jeho cenu DR odhadol na základe dát NCZI z roku 2019. Dávkovanie je v súlade s SPC [26, 27, 28, 9] a dĺžka liečby a RDI vychádza z externých zdrojov (pozri Tabuľka 20).

Tabuľka 19: Podiely následnej liečby v 2. a 3. línii

účinná látka (liek)	Zastúpenie v 2L	Zastúpenie v 3L
ramucirumab (Cyramza) + paklitaxel	■	■
paklitaxel	■	■
irinotekán	■	■
trifluridín-tipiracil (Lonsurf)	■	■
kapecitabín	■	■

Zdroj: [1]

Tabuľka 20: Náklady na liečivá v následnej liečbe

účinná látka (liek)	dávkovanie	balenie	UZP za balenie	trvanie liečby (mesiace)
ramucirumab (Cyramza)	8 mg/kg IV d1, 15 á 28 dní *	2x 100 mg	578,07 € #	4,31 (19 týždňov pri RDI 98,6%, štúdia RAINBOW) [27]
paklitaxel	80 mg/m ² IV d1, 8, 15 á 28 dní *	1x 300 mg 1x 100 mg 1x 30 mg	42,60 € 14,20 € 4,26 €	3,41 (19 týždňov pri RDI 87,7% ak pacient užíval paklitaxel s ramucirumabom a 12 týždňov pri RDI 93,2% ak pacient užíva paklitaxel mono, štúdia RAINBOW) [27]
irinotekán	150 mg/m ² IV d1 á 14 dní *	1x 100 mg 1x 40 mg	15,61 € 6,24 €	2,57 (ako pri paklitaxeli mono, 12 týždňov pri RDI 93,2%)
kapecitabín	1 250 mg/m ² 2x denne PO d1-14 á 21 dní *	120x 500 mg	55,46 €	2,0 (ako pri trifluridín-tipiracil)
trifluridín-tipiracil	35 mg/m ² 2x denne PO d1-5, 8-12 á 28 dní *	60x 20 mg 20x 20 mg 60x 15 mg 20x 15 mg	2 020,48 € 673,42 € 1 520,31 € 506,77 €	2,0 (PFS v štúdii TAGS) [28]

odhad úhrady na základe NCZI dát z roku 2019 (posledný rok so zverejnenými úhradami), kedy bolo uhradených 1 514,5 balení za 875 490,54 € (úhrada z verejnej poisťovne + výdaj z nemocničnej lekárne pre vlastnú nemocnicu)

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že sa nespotrebované zvyšky liekov v prípade i.v. podania vyhadzujú. DR aplikoval v prípade liekov podávaných perorálne nastavenie, ktoré modeluje náklady na nespotrebovanú časť balenia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na manažment zdravotných stavov a nežiaducich účinkov použil aktuálnu databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva. Frekvencia výkonov a návštev vychádza z prieskumu medzi odborníkmi, ktorý bol predložený v neverejnom režime. DR neuvažuje v modeli náklady na testovanie PD-L1 CPS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné a zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzability.

Model pracuje spoľahlivo, výsledky prepočítava automaticky a okamžite.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	NIVO + ChT	ChT
Roky života (nediskontované)	3,64	1,62
QALY		
pred progresiou	1,43	0,85
po progresii	0,62	0,28
zníženie kvôli NÚ	0,00	0,00
spolu	2,05	1,13
Náklady (€)		
PFS lieky + podanie	55 628 €	3 009 €
AE	1 232 €	833 €
PFS monitoring	2 125 €	1 423 €
PD lieky + podanie	4 218 €	4 457 €
PD monitoring	728 €	324 €
Náklady spojené s koncom života	1 720 €	1 837 €
spolu	65 652 €	11 882 €
NIVO + ChT vs. ChT		
Inkrementálne QALY		0,92
Inkrementálne náklady (€)		53 770 €
ICUR		58 689 €/QALY
Prahová hodnota		67 952 €/QALY

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie nastavenie. Nižšie uvádzame úpravu v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Úprava je detailnejšie popísaná v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zapracovanie vyprchania vplyvu liečby NIVO (-20-tisíc €/QALY).
- Zapracovanie aktuálnych úmrtnostných tabuliek (zanedbateľný vplyv).

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje NIVO + ChT ICUR voči ChT vo výške 74-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68-tisíc €/QALY. NIVO + ChT dosahuje klinický prínos voči ChT + [] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške []-tisíc €.

Aby bol liek Opdivo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške [] € za 40 mg balenie, čo predstavuje zľavu [] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 435,09 € a [] € za 100 mg balenie, čo predstavuje zľavu [] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 113,53 €.

Tabuľka 22: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

Výsledky	NIVO + ChT	ChT
Roky života (nediskontované)	xxx	1,62
QALY		
pred progresiou	xxx	0,85
po progresii	xxx	0,28
zníženie kvôli NÚ	xxx	0,00
spolu	xxx	1,13
Náklady (€)		
PFS lieky + podanie	xxx	3 009 €
AE	xxx	833 €
PFS monitoring	xxx	1 423 €
PD lieky + podanie	xxx	4 457 €
PD monitoring	xxx	324 €
Náklady spojené s koncom života	xxx	1 837 €
spolu	xxx	11 882 €
NIVO + ChT vs. ChT		
Inkrementálne QALY	xxx	
Inkrementálne náklady (€)	xxx	
ICUR		74 343 €/QALY
Prahová hodnota		67 951,80 €/QALY

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 kritériá 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 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada 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 stredne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neodporúčame 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:

- **Hodnoty utilít zo štúdie použité v modeli považujeme v súlade s ERG NICE za pomerne vysoké.** Keďže ide o dáta zo štúdie, čo je preferovaný zdroj utilít, akceptovali sme ich použitie, môžu však nadhodnocovať prínos v ramene intervencie a predstavujú preto optimistické nastavenie spojené s neistotou.
- **Modelovanie OS krivky funkciou hazard spline s 2 uzlami považujeme za príliš optimistické. Zapracovanie vyprchania prínosu však mierne znižuje neistotu spojenú s týmto aspektom.** Koniec OS krivky má výrazné sploštenie (riziko úmrtia pacienta je veľmi malé). V kontexte pokročilého/metastatického ochorenia to považujeme za klinicky neplauzabilné. V súlade s postupom NIHO v iných hodnoteniach sme zapracovali vyprchanie prínosu, čo viedlo k zmene tvaru modelovanej

krivky OS oproti extrapolácii a vyššej klinickej plauzabilite. Celkovú neistotu spojenú s modelovaním OS tak považujeme za strednú.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. €, 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 ■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nezahrnutia pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu.

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 2026 – 2030. Kategorizáciu lieku Opdivo predpokladá od 1.1.2026. Dopad na rozpočet je modelovaný po kalendárnych rokoch. Na odvodenie počtu pacientov v budúcnosti vhodných (PBVL) využíva DR priemerný počet incidentných pacientov s diagnózami zhubný nádor pažeráka a zhubný nádor žalúdka za roky 2017 – 2021 podľa odhadu NCZI, bez zahrnutia vývoja incidencie. Na tento počet uplatňuje podiely diagnostikovaných v štádiách III a IV, podiel pacientov, ktorí sa z nižšieho štádia dostanú do štádií III a IV. Tieto údaje vychádzajú z verejného prieskumu medzi odborníkmi. Podiel adenokarcinómov a HER-2 negatívnych pacientov je z hodnotení NICE a CDA. Podiel pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 vychádza zo štúdie CheckMate 649. DR uvažuje penetráciu na úrovni 70 % - 90 %. Vhodní pacienti vstupujú do analýzy dopadu na rozpočet rovnomerne každý mesiac. DR neuvažuje pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL). DR neuvažuje následnú liečbu. Všetky jednotkové náklady na lieky sú totožné ako vo FEM. Podiel CAPOX a FOLFOX v rámci intervencie a nahrádzanej liečby je rovnaký ako vo FEM a vychádza z údajov zo štúdie. DR modeluje zotrvanie na liečbe použitím krivky TTD z FEM pre intervenciu aj nahrádzanú liečbu s ukončením liečby NIVO po 2 rokoch.

Tabuľka 24: Odvodenie počtu pacientov podľa DR.

	Karcinóm žalúdka		Karcinóm pažeráka	
	Podiel	Počet	Podiel	Počet
Incidentní pacienti ročne		354		901
Štádium IV pri diagnóze	■	149	■	360
Štádium III pri diagnóze	■	■	■	■
Prešli do III/IV z nižšieho štádia	■	■	■	■
Spolu pacientov v 1. línii liečby metastatického/pokročilého ochorenia		310		751
Dospelí	100%	310	100%	751
Adenokarcinóm	67%	207	95%	713
HER-2 negatívni	85%	176	85%	606
PD-L1 CPS 5	60%	106	60%	366
Spolu PBVL ročne	472			

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

Tabuľka 25: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky.

	2026	2027	2028	2029	2030
Vhodní pacienti	472	472	472	472	472
Penetrácia	70 %	80 %	90 %	90 %	90 %
Nasadení pacienti	331	378	425	425	425

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 odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (predstavuje zároveň aj plávajúce roky)

	2026	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	331	378	425	425	425
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia*	-	186	270	304	341
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	331	564	695	729	766
Náklady na NIVO	8 732 543 €	17 220 330 €	21 012 223 €	20 930 679 €	23 566 900 €
Náklady na ChT užívanú s NIVO	363 244 €	716 069 €	890 154 €	902 670 €	1 029 800 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (ChT)	317 252 €	531 547 €	641 302 €	658 608 €	742 405 €
Spolu čistý dopad	8 778 535 €	17 404 852 €	21 261 075 €	21 174 741 €	23 854 294 €

* počet pacientov z predchádzajúceho obdobia je vypočítaný podľa TTD NIVO, teda s ukončením liečby po 24 mesiacoch

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme údaje vstupujúce do výpočtov pacientov vhodných na liečbu ako aj použité predpoklady. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitie priemerného počtu incidentných pacientov za roky 2017 – 2021, použité podiely pacientov v jednotlivých štádiách z prieskumu a podiely pacientov spĺňajúcich kritériá IO. Pri porovnaní s počtom vhodných pacientov v hodnoteniach NIHO L137 a L139 (v súčte) je výsledný počet podobný napriek miernej odlišnosti výpočtu.
- **Akceptujeme** predpoklad DR o zaradení lieku Opdivo do ZKL od 1.1.2026.
- **Akceptujeme** jednotkové náklady a zotrvanie na liečbe.
- **Akceptujeme** predpokladanú penetráciu. Súhlasíme s argumentom DR, že pri nedostupnosti inej modernej liečby v tejto indikácii bude penetrácia vysoká.
- **Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie PSVL. Za PSVL by sme považovali pacientov už diagnostikovaných, ale ešte neliečených v prvej línii. V praxi je možné, že po zaradení lieku do ZKL bude určité množstvo pacientov, ktorí by predstavovali PSVL populáciu. Nepredpokladáme však významné zdržanie medzi diagnostikou a nasadením liečby, preto počet týchto pacientov považujeme za zanedbateľný. Zároveň v súlade s DR nepovažujeme za PSVL populáciu pacientov, ktorí už sú na liečbe ChT a ktorým by po vstupe lieku Opdivo mohol byť NIVO pridaný do kombinácie s ChT. IO NIVO uvádza, že je určený na liečbu v prvej línii a takéto pridanie do kombinácie považujeme za druhú líniu, čo podľa názoru NIHO IO neumožňuje.

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu za liek Opdivo v tretí rok od

zaradenia vo výške ■ mil. € a čistý dopad na VZP vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený s miernou neistotou, ktorá spočíva najmä v nezahrnutí PSVL. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 27).

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky (predstavuje zároveň aj plávajúce roky)

	2026	2027	2028	2029	2030
pacienti začínajúci liečbu	331	378	425	425	425
pacienti pokračujúci v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	186	270	304	341
spolu liečení pacienti	331	564	695	729	766
Náklady na NIVO = hrubý dopad pri požadovanej úhrade	8 732 543 €	17 220 330 €	21 012 223 €	20 930 679 €	23 566 900 €
Náklady na NIVO = hrubý dopad pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na ChT užívanú s NIVO	363 244 €	716 069 €	890 154 €	902 670 €	1 029 800 €
Náklady na NIVO + ChT pri požadovanej úhrade	9 095 787 €	17 936 399 €	21 902 377 €	21 833 350 €	24 596 699 €
Náklady na NIVO + ChT pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	317 252 €	531 547 €	641 302 €	658 608 €	742 405 €
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade	8 778 535 €	17 404 852 €	21 261 075 €	21 174 741 €	23 854 294 €
Čistý dopad na rozpočet pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

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
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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 prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je 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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos NIVO + ChT v dlhšom celkovom prežívaní aj v dlhšom prežívaní bez zhoršenia ochorenia, čo má dopad na pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie NIVO, z pohľadu bezpečnosti sme neidentifikovali významné riziká. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa odborníka liečba NIVO v tejto indikácii neprináša výzvy pre profesionálne hodnoty lekárov. Liečba má jasný benefit a jej podávanie je spojené s dobre známou a manažovateľnou toxicitou.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie NIVO ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

Odborník potvrdil, že liečba hodnoteného liečiva a jeho komparátorov spadá do kompetencie klinického onkológa. Pred indikovaním liečby je potrebné otestovať HER-2 pozitivitu a úroveň PD-L1 expresie. Na základe informácií z hodnotení Keytruda 137 a 139 je úroveň testovania nízka, nakoľko zatiaľ nie sú pri predmetnom ochorení v klinickej praxi liečivá, ktorých IO by vyžadovali takéto testovanie. Úroveň testovania sa pravdepodobne zvýši po vstupe NIVO, čo môže spôsobiť dodatočnú záťaž.

NIVO je podávaný intravenózne a liečba prebieha ambulantnou formou na ambulancii klinickej onkológie. NIVO sa podáva v rovnaký deň ako zložky chemoterapeutického režimu, preto nie je spojené s dodatočnou záťažou v tejto oblasti. Vzhľadom na očakávané zlepšenie prežívania pacientov liečených NIVO + ChT predpokladáme aj predĺženie ich dispenzarizácie.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa má vhodnosť liečby posúdiť onkológ, pre úhrady liečby musí mať pacient pokročilý alebo metastatický adenokarcinóm žalúdka, GEJ alebo pažeráka s HER-2 negativitou a PD-L1 CPS skóre aspoň 5. Liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu poisťovne.

Odborník A uviedol, že na liečbu NIVO sú vhodní pacienti s histologicky potvrdeným adenokarcinómom s PD-L1 CPS skóre 5 a viac a pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým ochorením.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia neboli získané vstupy od patientskych organizácií. Predpokladáme, že patientske očakávania sú najmä v predĺžení prežívania a zvýšení kvality života.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Rovnosť v prístupe k liečbe môže byť pri liečivách podávaných intravenózne ovplyvnená vzdialenosťou bydliska od poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, najmä u pacientov v horšom výkonnostnom stave alebo nedostatočnej podpore okolia. NIVO nemá v IO uvedené vybrané centrá, kde sa liečba môže podávať, preto nepredpokladáme výrazný vplyv tohto aspektu na rovnosť v prístupe.

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

V súlade s prínosom v prežívaní a prežívaní bez progresie predpokladáme pozitívny vplyv na každodenný život.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by mali byť lekárom informovaní o potenciálnych nežiaducich účinkoch, špecificky o príznakoch imunitnej podmienených reakcií, pri ktorých je potrebné liečbu prerušiť a manažovať ich kortikosteroidmi. Zároveň je dôležité zabezpečiť, aby mali pacienti realistické očakávania, keďže pridanie NIVO ku ChT predĺžilo pacientom v štúdiách medián prežívania bez progresie približne o 2,2 mesiaca a medián celkového prežívania približne o 3,3 mesiaca.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Z klinickej štúdie boli vylúčení pacienti s neliečenými metastázami v centrálnej nervovej sústave a s autoimunitnými ochoreniami alebo stavmi vyžadujúcimi systémovú imunosupresiu. U týchto pacientov je potrebné individuálne zvážiť pomer prínosu a rizík liečby NIVO.

Nie sú dostupné žiadne údaje o podávaní NIVO u tehotných a dojčiacich žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryonálnu toxicitu. Je známe, že imunoglobulíny rovnakého typu ako NIVO (IgG4) prechádzajú cez placentu a do materského mlieka. Neodporúča sa používanie NIVO u tehotných žien. U dojčiacich žien je potrebné posúdiť pomer prínosu a rizika pred rozhodnutím ukončiť liečbu NIVO alebo prerušiť dojčenie.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Viktória Mailan Doanová, B.Sc.

Mgr. Katarína Colotková

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Mgr. Filip Tomek

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: VD je prvou autorkou hodnotenia časti 3; KC je prvou autorkou hodnotenia ostatných častí, VV je druhým autorom hodnotenia. FT supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); IP supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: MUDr. Radovan Barila, PhD.

Pacientske organizácie: -

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

Doanová V., Colotková K., Varga V., Tomek F., Piovarči I.: Liečivo nivolumab (Opdivo) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov s pokročilým HER2-negatívnym adenokarcinómom žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka v prvej línii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L171; 2025; 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 s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Opdivo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 36579 – typ ZM – Opdivo (nivolumab); dostupné z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36579>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Vagač B., Katona Z., Šeliga L., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo PEM (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii s pokročilým HER-2 negatívnym adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového prechodu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L139; 2025; Bratislava: NIHO.
- [3] Jančíková A., Šeliga L., Tomek F., Palenčár M.: Liečivo PEM (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu 1. lúnie pokročilého karcinómu ezofágu u dospelých. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L137; 2024; Bratislava: NIHO.
- [4] F. Lordick et al., Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
- [5] ESMO. ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.4 September 2024. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer>
- [6] ESMO. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 10/2022; dostupné na: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01850-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01850-6/fulltext)
- [7] MZ SR. Schválené nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve. Dostupné 21.11.2024 na <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [8] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Gastric Cancer V.2.2024. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024. All rights reserved.
- [9] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Capecitabine accord; Dostupné 20.11.2024 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [10] Graham J, Mushin M, Kirkpatrick P: Oxaliplatin. Nat Rev Drug Discov. 2004 Jan;3(1):11-2. Dostupné 21.11.2024 na: <https://www.nature.com/articles/nrd1287>
- [11] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Oxaliplatina Mylan 5 mg/ml. Dostupné 20.11.2024. z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00740515.pdf>.
- [12] SUKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Fluorouracil Accord 50 mg/ml. Dostupné 20.11.2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00819753.pdf>
- [13] EMA; Opdivo Assessment history; dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo#assessment-history>
- [14] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2025 – 31.5.2025 – Časť B: Indikačné obmedzenia; dostupné na: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202505/cast_B_ind_obmedzenia_k_01_05_2025.docx
- [15] NICE. Nivolumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma Technology appraisal guidance - TA857. 01/2023. dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta857/resources/nivolumab-with-platinum-and-fluoropyrimidinebased-chemotherapy-for-untreated-her2negative-advanced-gastric-gastrooesophageal-junction-or-oesophageal-adenocarcinoma-pdf-82613557258693>
- [16] clinicaltrials.gov; Štúdia CheckMate 649; použité v 06/2025; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02872116>
- [17] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.
- [18] Kohei Shitara et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. JCO 40, 240-240(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.240

-
- [19] Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Cleary JM, Elimova E, Karamouzis M, Bruges R, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, Zander T, Kowalyszyn R, Pazo-Cid R, Schenker M, Feeny K, Wang R, Lei M, Chen C, Nathani R, Shitara K. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jun 10;42(17):2012-2020. doi: 10.1200/JCO.23.01601. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38382001; PMCID: PMC11185916.
- [20] Kohei Shitara et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649.. *JCO* 42, 306-306(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.306
- [21] Yelena Y. Janjigian et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649.. *JCO* 43, 398-398(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.398
- [22] Moehler M, Xiao H, Blum SI, Elimova E, Cella D, Shitara K, Ajani JA, Janjigian YY, Garrido M, Shen L, Yamaguchi K, Liu T, Schenker M, Kowalyszyn R, Bragagnoli AC, Bruges R, Montesarchio V, Pazo-Cid R, Hunter S, Davenport E, Wang J, Kondo K, Li M, Wyrwicz L. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. *J Clin Oncol*. 2023 Dec 10;41(35):5388-5399. doi: 10.1200/JCO.23.00170. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37713657; PMCID: PMC10713185.
- [23] EMA: Opdivo - Report variation; použité v 06/2025; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0096-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [24] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [25] MZ SR: Zoznam kategorizovaných liekov k 1.3.2025. Použité v 06/2025; https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202503/cast_A_zoznam_liekov_N_k_01_03_2025.xlsx
- [26] EMA: SPC Apexelsin; použité v 07/2025; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/apexelsin-epar-product-information_sk.pdf
- [27] EMA: SPC Cyramza. Dostupné na <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyramza>.
- [28] EMA: SPC Lonsurf. Dostupné na <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka A

Liečivo nivolumab (Opdivo) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov s pokročilým HER2-negatívnym adenokarcinómom žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka v prvej línii

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 pre 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 <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nekladajte 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	Dr, Radovan Barilla PhD
Názov organizácie	Nemocnica Košice Šaca, Onkológia
Pracovná pozícia	Ambulantný lekár a odborný konzultant
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
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. Predĺženie celkového prežívania a prežívania bez progresie 2. Predĺženie týchto parametrov naprieč podskupinami a definíciu biomarkeru (CPS viac ako 5) 3. Áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. Toto si netrúfam, lebo nemám dobré dáta o incidencii na Slovensku

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.	2. U pacientov s CPS skóre viac ako 5
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Adenokarcinóm žalúdka a gastroesofageálnej junkcie, pokročilý neresekabilný a metastatický
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. Na Chirurgickom a Internom oddelení (Gastroenterológia) 2. Chemoterapie na báze oxaliplatiny / cisplatiny a fluoovaný pyrimidín 3. Sledujeme ESMO odporúčania (kde je uvedený režim CHT + Nivolumab už dlhšie etablovaný v tejto indikácii) 4. Paclitaxel + Ramucirumab alebo Ramucirumab a ďalej Trifluridin Tipiracil
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Liečba sa podáva v priestoroch Onkologickej ambulancie
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Ramucirumab na výnimkový režim
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, ak uvedená nádorová entita, histologicky adenokarcinóm,, CPS skóre viac ako 5 a pokročilý / neresekabilný alebo metastatický karcinóm
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	nie, ide o jednoduchú formu aplikácie, bežnú v onkologickej praxi
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: - Jasný benefit na celkové prežívanie u dobre definovanej populácie - Jednoduchá aplikačná forma - Manažovateľná známa toxicita	
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 ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva nivolumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 2.7.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 9.7.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť nezrovnalosti ohľadne dátumov zberu dát uvedených pre KM dáta prezentované vo farmakoekonomickom rozbere, v jeho prílohách a farmakoekonomickom modeli. Predložiť predmetné KM dáta s údajmi o cenzurovaní pre overenie minimálnej dĺžky sledovania.	DR vysvetlil, že nezrovnalosti nastali pri aktualizácii príloh a modelu a potvrdil, že KM dáta použité na modelovanie sú z rovnakého dátumu zberu dát ako je uvedené v prílohe. Z časových dôvodov DR nepredložil požadované KM dáta.	Odpoveď akceptujeme.