

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

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 36579, 36580; ATC skupina: L01FF01; ŠÚKL kód: 5330B, 5329B).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 22.07.2025*

Autori: Mgr. Katarína Colotková; BSc. Viktória Doanová; Mgr. Viktor Varga, PhD.; Mgr. Filip Tomek; Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo nivolumab (Opdivo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 14.03.2025. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 15.03.2025, t.j. termín 22.07.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplýnú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Opdivo v predmetnej indikácii aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Opdivo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Opdivo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 22.07.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36579>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Opdivo. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Rakovina žalúdka, gastroezofágového prechodu (GEJ, z angl. gastroesophageal junction – spojenie medzi pažerákom a žalúdkom) a pažeráka patrí medzi najzávažnejšie zhubné nádorové ochorenia. Rakovina žalúdka a GEJ je celosvetovo piatou najčastejšou rakovinou a piatou najčastejšou príčinou úmrtí na rakovinu. Rakovina pažeráka bola v roku 2022 siedmou najčastejšou príčinou úmrtí na rakovinu a jedenástou najčastejšou podľa výskytu. Tieto ochorenia sa najčastejšie objavujú u ľudí vo veku 50 až 70 rokov, s vyšším výskytom u mužov.

Rakovina GEJ vzniká v dolnej časti pažeráka, ktorá sa napája na žalúdok, zatiaľ čo rakovina žalúdka sa rozvíja zo sliznice žalúdka – najčastejšie v oblasti medzi GEJ a prechodom žalúdka do tenkého čreva. Na základe histologického typu existujú dve hlavné podskupiny rakoviny žalúdka, resp. pažeráka – skvamocelulárny karcinóm z výstelkového epitelu a adenokarcinóm zo žľazového epitelu.

V počiatočných štádiách bývajú tieto ochorenia často bezpríznakové alebo sa prejavujú nešpecifickými ťažkosťami, čo vedie k oneskorenej diagnostike. Pokročilé štádiá sa zvyčajne prejavujú výrazným úbytkom hmotnosti, krvou v stolici alebo zvracaním krvi, pretrvávajúcou únavou a slabosťou, bolesťou brucha, anorexiou a neschopnosťou dostatočného príjmu potravy.

V dôsledku dlhého bezpríznakového obdobia býva väčšina pacientov diagnostikovaná až v pokročilom štádiu, kedy už nie je možná chirurgická liečba alebo sa ochorenie rozšírilo do iných častí tela. Takéto metastatické štádiá sú nevyliciteľné a cieľom liečby je predovšetkým zmierniť príznaky, zlepšiť kvalitu života a predĺžiť prežívanie. Prognóza pacientov závisí od rozsahu ochorenia – napríklad pri rakovine pažeráka dosahuje päťročná miera prežitia 28 % v prípade metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách a len 6 % pri vzdialených metastázach.

Rakoviny žalúdka, GEJ aj pažeráka môžu byť spojené s nadmernou expresiou proteínu PD-L1 (z angl. *Programmed death-ligand 1*, Ligand programovanej smrti 1), ktorý pôsobí ako mechanizmus nádorových buniek na potlačenie imunitnej odpovede. Táto charakteristika sa vyjadruje pomocou kombinovaného pozitívneho skóre (angl. combined positive score, CPS). Medzi prognostické markery adenokarcinómu žalúdka patrí úroveň expresie receptora ľudského epidermálneho rastového faktora-2 (z angl. human epidermal growth factor receptor-2, HER2). 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

Držiteľ registrácie požiadal 14.03.2025 o úhradu lieku Opdivo (liečivo nivolumab) pre balenia 1x4 ml/40 mg a 1x10 ml/100 mg (koncentrát na infúzny roztok) v kombinácii s kombinovanou chemoterapiou na liečbu prvej línie pokročilého alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, GEJ alebo pažeráka negatívneho na HER-2 s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Opdivo v predmetnej indikácii v 09/2021.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva nivolumab (liek Opdivo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s adenokarcinómom žalúdka, gastroezofágového prechodu alebo ezofágu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo nivolumab (liek Opdivo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva nivolumab (liek Opdivo)?

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: - Zhubný nádor žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka - MKCH-10²: C15.- C16.- Populácia podľa EMA: - 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 držiteľ registrácie 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) MeSH³: Adenocarcinoma, Stomach neoplasms, Esophageal Neoplasms
Intervencia (z angl. Intervention)	Nivolumab (NIV) + režim CAPOX (kapecitabín + oxaliplatina) Nivolumab (NIV) 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 cytotoxickéj 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. Oxaliplatina (OX) je antineoplastická účinná látka patriaca do novšej skupiny platínových zlúčenín, ktorá má mať 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 cyklu, každé tri týždne ako súčasť režimu CAPOX. Nivolumab (NIV) + režim FOLFOX (5-FU + leukovorín + oxaliplatina) Nivolumab (NIV) sa v kombinácii s režimom FOLFOX odporúča užívať v dávke 240 mg NIV podávaného intravenózne počas 30 minút v kombinácii

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	s chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platíne (FOLFOX) podávanou každé 2 týždne. Liečba NIV 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, blokádu premeny kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. DR predpokladá dávku 400 mg/m² intravenózne na 1. deň cyklu a v dávke 1 200 mg/m²/24 hodín formou kontinuálnej i.v. infúzie počas 1. a 2. dňa cyklu (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 cyklu každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX. • Leukovorín (kalciumfolinát) je aktívny metabolit kyseliny folínovej a základný koenzým pre syntézu nukleovej kyseliny pri cytotoxickú terapii. Kalciumfolinát sa často používa pri biochemickej modulácii 5-FU na zvýšenie jeho cytotoxického účinku. Podľa sumáru charakteristík lieku (angl. summary of product characteristics, 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)	Chemoterapeutický režim CAPOX (kapecitabín + oxaliplatina) • DR predpokladá rovnaké dávkovanie ako keď sú liečivá súčasťou intervencie. Chemoterapeutický režim FOLFOX (5-fluóruracil + leukovorín + oxaliplatina) • DR predpokladá rovnaké dávkovanie ako keď sú liečivá súčasťou intervencie. Komparátory budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov. MeSH: capecitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidity • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) Kvalita života • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu 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

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.

	Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Hodnotenia NIHO č. L137 a L139
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

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

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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