

Nivolumab (Opdivo) na liečbu pokročilého (neresektovateľného alebo metastatického) melanómu

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie (Číslo žiadosti: 25611, 25612; ATC skupina: L01FF01; ŠÚKL kód: 5329B, 5330B).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.10.2022*

Vedúci projektu: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.

Tím projektu: Ing. Kristína Královičová, Daniel Kozák, M.Sc.

Protokol publikovaný dňa: 19.07.2022

* 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 podal žiadosť obsahujúcu všetky náležitosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, 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 v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doručenia podania, t.j. 31.05.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.06.2022), t.j. termín 08.10.2022.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Opdivo aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek Opdivo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Opdivo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) predbežne **do 08.10.2022** 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/25611>; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25612>

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:

Malígny melanóm (MM) tvorí približne 4% z kožných nádorov, pričom zodpovedá za 90% úmrtí na rakovinu kože. MM patrí medzi najagresívnejšie nádorové ochorenia, v pokročilých štádiách rýchlo metastázuje do vzdialených orgánov.

Prognózu ochorenia výrazne ovplyvňuje včasná diagnostika. MM je väčšinou diagnostikovaný v skorších štádiách, kedy je možná chirurgická exstirpácia prípadne radiačná terapia. V neskorších štádiách ochorenia sa tvoria regionálne metastázy (štádium III) alebo vzdialené metastázy (štádium IV) postihujúce kožu alebo vnútorné orgány - najčastejšie pľúca, pečeň, kosti a centrálny nervový systém (najmä mozog). U časti pacientov v pokročilom štádiu III (neresektovateľný lokálny nález) a väčšiny pacientov v IV štádiu nie je možné chirurgické odstránenie melanómov alebo radiačná terapia. V tomto prípade je odporúčaná imunoterapia alebo cieľená terapia kombináciou BRAF a MEK inhibítorov, ktorá sa používa u pacientov s mutáciou na BRAF géne. Odhaduje sa že 40-60% pacientov s pokročilým MM má BRAF mutáciu.

Liečivo nivolumab (liek Opdivo) je imunoterapeutikum, ktoré blokuje väzby ligandov PD-L1 a PD-L2 na PD-1¹ receptor, čím zosilňuje odpovede T-lymfocytov, vrátane protinádorovej odpovede. Nivolumab je určený pre pacientov s pokročilým (neresektovateľným alebo metastázujúcim) MM. EMA² schválila použitie lieku Opdivo v krajinách Európskej únie dňa 19.06.2015. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Opdivo do kategorizačného zoznamu liekov 31.05.2022 a žiada o registráciu v dvoch silách – infúzny koncentrát 4ml (40mg liečiva) a 10ml (100mg liečiva). Držiteľ registrácie žiada o indikáciu nivolumabu v monoterapii.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo nivolumab (liek Opdivo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s pokročilým melanómom účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo nivolumab (liek Opdivo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva nivolumab (liek Opdivo)?

¹ receptor programovanej smrti-1 (z angl. programmed death-1)

² [EMA](#) z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokročilý (neresektovateľný alebo metastatický) melanóm • MKCH-10³: C43 • MeSH⁴: Melanoma <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPDIVO ako monoterapia alebo v kombinácii s ipilimumabom je indikované dospelým na liečbu pokročilého (neresekovoateľného alebo metastatického) melanómu. • OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na adjuvantnú liečbu melanómu s postihnutím lymfatických uzlín alebo metastatickým ochorením, ktorí podstúpili úplnú resekciu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V monoterapii v druhej alebo tretej línii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (PD-1) a blokuje jeho väzby s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím zosilňuje odpovede T-lymfocytov vrátane protinádorových odpovedí. • Nivolumab sa podáva intravenózne, odporúčaná dávka v predmetnej indikácii je 240 mg liečiva každé 2 týždne počas 30 minút, alebo 480 mg liečiva každé 4 týždne počas 60 minút. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: Nivolumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Podľa DR je komparátorom v celej populácii dakarbazín. • V subpopulácii pacientov s BRAF mutáciou je komparátorom liečba: <ul style="list-style-type: none"> - vemurafenibom s kobimetinibom - dabrafenibom s trametinibom - encorafenibom s binimetinibom • DR vo farmako-ekonomickom rozbere ku žiadosti prikladá aj analýzu senzitivity s použitím komparátora pembrolizumab (liek Keytruda). Liek Keytruda bol do 31. 3.2022 zaradený v Zozname kategorizovaných liekov, aktuálne prebieha opätovné posudzovanie žiadosti – ID návrhu: 14082.⁵ <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pre pokročilý MM budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Dacarbazine, Vemurafenib, cobimetinib, dabrafenib, trametinib, encorafenib, binimetinib</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z ang. overall survival; celkové prežívanie)

³ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

⁴ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁵ <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14082>

	<p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) ● ORR (z angl. objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁶ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁶ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

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
- Súhrnne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu 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).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu 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)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [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.