

Nivolumab (Opdivo) na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek 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:

Karcinóm obličiek predstavuje celosvetovo približne 5% zo všetkých nádorov u mužov a 3% u žien. Karcinóm obličiek postihuje takmer dvakrát častejšie mužov ako ženy. Významnými rizikovými faktormi pre vznik ochorenia sú fajčenie, hypertenzia a obezita, pričom u malej časti pacientov je ochorenie geneticky podmienené.

Približne 80% z prípadov karcinómu obličiek tvorí karcinóm z renálnych buniek (RCC¹). V počiatkových štádiách ochorenia zväčša nie sú prítomné špecifické príznaky, viac ako 50% RCC je diagnostikovaných na základe neinvazívnych zobrazovacích metód (USG, CT) pri zisťovaní príčin rôznych nešpecifických príznakov. V štádiách I a II je karcinóm lokálny, limitovaný na obličku. V štádiu III sa karcinóm šíri mimo obličky, môže zasahovať okolité lymfatické uzliny, ale nezasahuje za Gerotovu fasciu ani nevytvára vzdialené metastázy. V štádiu IV karcinóm vytvára vzdialené metastázy alebo sa šíri za Gerotovu fasciu. V štádiách I-III pri lokálnom náleze je štandardom chirurgické odstránenie, najčastejšie parciálna alebo radikálna nefrektómia. Ak je karcinóm pokročilý a prerastá do okolitých alebo vzdialených orgánov/uzlín, v závislosti od závažnosti sa odporúča chirurgické odstránenie a/alebo systémová liečba, a to imunoterapia samostatne alebo v kombinácii s cieľovou liečbou. RCC má vo všeobecnosti priaznivú prognózu - miera 5-ročného prežívania je pri štádiu I 90%, štádiu II nad 75%, štádiu III u pacientov po nefrektómii 59-70% (pri zasiahnutí močovej sústavy je prognóza horšia). Pacienti s RCC v IV štádiu dosahovali v období, kedy bola štandardom liečba cytokínmi medián celkového prežívania (OS²) približne 1 rok, v ostatných rokoch vďaka využitiu imunoterapie a cieľenej terapie sa OS u týchto pacientov výrazne zlepšilo.

Liečivo nivolumab (liek Opdivo) je imunoterapeutikum, ktoré blokuje väzby ligandov PD-L1 a PD-L2 na PD-1³ receptor, čím zosilňuje odpovede T-lymfocytov, vrátane protinádorovej odpovede. Nivolumab je určený pre pacientov s pokročilým RCC. EMA⁴ 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 v druhej a tretej línii liečby.

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 karcinómom z renálnych buniek 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)?

¹z ang. renal cell carcinoma

² z angl. overall survival

³ receptor programovanej smrti-1 (z angl. programmed death-1)

⁴ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokročilý karcinóm z renálnych buniek • MKCH-10⁵: C64 • MeSH⁶: Carcinoma, Renal Cell <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. • OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom je indikované dospelým pacientom so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby. • OPDIVO v kombinácii s kabozantinibom je indikované dospelým pacientom s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v prvej línii liečby. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DR požaduje úhradu v monoterapii v druhej alebo tretej línii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<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>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Podľa DR sú komparátormi v 2. a 3. línii liečivá everolimus, pazopanib, sorafenib a sunitinib. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pre pokročilý RCC budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Everolimus, pazopanib, Sorafenib, Sunitinib</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z ang. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁷

⁵ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

⁶ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁷ 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).

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
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

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, SÚKL⁸)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁹, IQWiG¹⁰, CADTH¹¹, HAS¹², ZIN¹³)
- 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.

⁸ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁰ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹¹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹² [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹³ [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.