

Nivolumab (Opdivo) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie (Číslo žiadosti: 29936, 29937; ATC skupina: L01FF01; ŠÚKL kód: 5329B, 5330B).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 09.03.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Marek Juračka

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Ing. Kristína Kráľovičová

Autori: Mgr. Katarína Gáliková

* 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. 31.10.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.11.2023), t.j. termín 09.03.2024. 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 neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Opdivo aktuálne **nie je v danej indikácii** 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 09.03.2024** (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/29936> a

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29937>.

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, vysoký krvný tlak a obezita, pričom u malej časti pacientov je ochorenie geneticky podmienené.

Približne 80 % z prípadov karcinómu obličiek tvorí karcinóm z renálnych buniek (RCC¹). V počiatočných 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 pokročilom štádiu ochorenia nádor prerastá mimo obličku tak, že nie je možná operácia alebo sa niekoľko buniek z neho oddelí a krvou doputujú do iných častí tela, kde sa zachytia a vyrastú v nový nádor – tzv. metastáza. Pokročilý RCC je ťažko vyliečiteľné ochorenie, vo väčšine prípadov je cieľom liečby spomalenie progresie ochorenia a predĺženie života v čo najlepšej kvalite. Prirodzený priebeh ochorenia pacientov s pokročilým RCC sa môže značne líšiť. Prežívanie sa pohybuje od niekoľkých mesiacov až po viacero rokov, v závislosti od vlastností ochorenia. Pacienti s pokročilým RCC dosahujú v ére používania cielenej liečby medián prežívania okolo 28 mesiacov. Liečivo nivolumab (liek Opdivo) je imunoterapeutikum. Stimuluje imunitný systém v boji s nádorom tak, že blokuje väzby ligandov PD-L1 a PD-L2 na PD-1² receptor, čím zosilňuje odpovede buniek imunitného systému (T-lymfocytov), vrátane protinádorovej odpovede.

Držiteľ registrácie požiadal 31.10.2023 o úhradu lieku Opdivo (liečivo nivolumab) v dvoch veľkostiach balenia (infúzny koncentrát vo veľkosti 1x4 ml/40 mg a 1x10 ml/100 mg) na monoterapiu dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie v indikácii RCC aj v minulosti, konkrétne 31.05.2022. NIHO túto žiadosť hodnotilo v rámci hodnotenia 12B. EMA odporučila použitie lieku Opdivo v predmetnej indikácii v 02/2016.

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 pokročilým karcinómom z renálnych buniek na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
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 z angl. renal cell carcinoma

² receptor programovanej smrti-1 (z angl. programmed death-1)

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zhubný nádor obličky okrem obličkovej panvičky MKCH-10³: C64. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s pokročilým karcinómom z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH⁴: Carcinoma, Renal Cell</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Nivolumab (NIV)</p> <ul style="list-style-type: none"> NIV je ľudská monoklonálna protilátka imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (PD-1) a blokuje jeho väzby s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať odpovede T-lymfocytov vrátane protinádorových odpovedí. NIV sa podáva intravenózne, odporúčaná dávka v predmetnej indikácii je 240 mg liečiva každé 2 týždne počas 30 minút, alebo 480 mg liečiva každé 4 týždne počas 60 minút. DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii po predchádzajúcej liečbe. <p>MeSH: Nivolumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Everolimus (EVE)</p> <ul style="list-style-type: none"> EVE je selektívny inhibítor kľúčovej seríntreonínkinázy – mTOR a znižuje hladiny rastového faktora cievneho endotelu (VEGF). O mTOR je známe, že jej aktivita je zvýšená pri niekoľkých druhoch rakoviny. VEGF podporuje tvorbu nových ciev v nádore. Odporúčaná perorálna denná dávka everolimu je 10 mg raz denne. <p>Pazopanib (PAZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> PAZ inhibuje niekoľko receptorov pre VEGF, receptory trombocytového rastového faktora a receptor faktora kmeňových buniek. Ide o mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor. Odporúčaná dávka PAZ na liečbu RCC je 800 mg jedenkrát denne perorálne. <p>Sorafenib (SOR)</p> <ul style="list-style-type: none"> SOR je multikinázový inhibítor, u ktorého sú preukázané antiproliferatívne a antiangiogénne vlastnosti. SOR sa podáva perorálne v celkovej dennej dávke 800 mg (400 mg 2x denne). <p>Sunitinib (SUN)</p> <ul style="list-style-type: none"> SUN je tiež mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor. Jeho miestom pôsobenia je, okrem iných, niekoľko druhov VEGF receptorov. Odporúčaná dávka SUN je 50 mg užívaná perorálne raz denne počas štyroch po sebe

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.

	<p>nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka v liečbe, liečba tak pozostáva zo šesťtýždňového cyklu.</p> <p>Všetky zmienené komparátory sú podávané perorálne vo forme tabliet alebo kapsúl a ich mechanizmus účinku má spočívať v zabraňovaní rastu a šírenia rakovinových buniek.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pokročilého RCC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Everolimus, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib</p>
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a FKSI-DRS⁶ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁷

⁵ 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.

⁶ FKSI-DRS dotazník na zhodnotenie kvality života a symptómov pacientov s karcinómom obličiek (z angl. Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms).

⁷ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

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, ČOS⁸.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- 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 (NICE, SÚKL⁹).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹⁰, IQWiG¹¹, CADTH¹², HAS¹³, ZIN¹⁴).
- 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.

⁸ ČOS z čes. Česká onkologická společnost

⁹ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹⁰ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹¹ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹² CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹³ HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁴ 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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.