

Liečivo ipilimumab (Yervoy) v kombinácii s nivolumabom ako prvá línia liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 33850; ATC skupina: L01FX04; ŠÚKL kód: 09556).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.10.2024*

Autori: Mgr. Alena Černáčková, PhD.; Mgr. Marek Juračka; Lucia Grajcarová, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár; Daniel Kozák, M.Sc.

* 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 ipilimumab (Yervoy) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 30.05.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 31.05.2024), t.j. termín 08.10.2024. 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 Yervoy aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Yervoy je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Yervoy zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.10.2024** (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/33850>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Yervoy. 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 je závažné malígne ochorenie, pričom v roku 2022 predstavoval celosvetovo 14. najčastejší typ zhubného nádorového ochorenia. Približne 80 – 85 % prípadov karcinómu obličky tvorí karcinóm z renálnych buniek (RCC, z angl. renal cell carcinoma). RCC postihuje mužov asi dvakrát častejšie ako ženy a vyskytuje sa prevažne medzi 60. – 80. rokom života. Najčastejším typom RCC je takzvaný svetlobunkový RCC (ccRCC, z angl. clear cell renal cell carcinoma).

Najvýznamnejšími rizikovými faktormi RCC sú fajčenie, obezita a hypertenzia, rizikovou skupinou sú však aj pacienti s chronickým ochorením obličiek. Medzi pracovné alebo environmentálne riziká sa radí expozícia toxickým zlúčeninám (napr. kadmium a azbest) a 2 – 3 % všetkých RCC sú dedičného charakteru. V pokročilom štádiu nádor prerastá mimo obličku tak, že nie je možná operácia, alebo sa rozširuje do iných, vzdialenejších častí tela (metastázuje). U približne 14 % pacientov je v čase diagnózy ochorenie regionálne (t.j. zasahuje do okolitých lymfatických uzlín) a u približne 13 % pacientov sú v čase diagnózy prítomné metastázy. Pokročilý RCC je ťažko vyliečiteľné ochorenie, vo väčšine prípadov je preto cieľom liečby spomalenie progresie ochorenia a predĺženie života v čo najlepšej kvalite.

Držiteľ registrácie požiadal 30.05.2024 o úhradu lieku Yervoy (liečivo ipilimumab) pre balenie 5 mg/ml (infúzny koncentrát, con inf 1x10 ml/50 mg, liek.inj.skl.), ktorý sa má podávať v kombinácii s nivolumabom na liečbu dospelých pacientov so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby s ďalšími podmienkami (viď Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Yervoy v predmetnej indikácii v 01/2019.

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 ipilimumab (liek Yervoy) v kombinácii s nivolumabom v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek so stredným/s vysokým rizikom na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo ipilimumab (liek Yervoy) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ipilimumab (liek Yervoy)?

¹ 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"> Zhubný nádor obličky okrem obličkovej panvičky MKCH-10²: C64 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Yervoy v kombinácii s nivolumabom je indikovaný dospelým pacientom so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: ONK. <p>MeSH³: Carcinoma, Renal Cell</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Ipilimumab + nivolumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Liečba RCC kombináciou liečiv ipilimumab-nivolumab má dve fázy: <ul style="list-style-type: none"> Fáza 1: odporúčaná dávka je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinácii s 3 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok. Fáza 2: nivolumab sa intravenózne podáva v monoterapii buď v dávke 240 mg každé 2 týždne alebo v dávke 480 mg každé 4 týždne. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať: <ul style="list-style-type: none"> 3 týždne po poslednej dávke kombinácie ipilimumabu a nivolumabu, ak sa podáva 240 mg každé 2 týždne, 6 týždňov po poslednej dávke kombinácie ipilimumabu a nivolumabu, ak sa podáva 480 mg každé 4 týždne. <p>Ipilimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab je inhibítorom cytotoxického T-lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4), ktorý predstavuje imunitný kontrolný bod regulujúci aktivitu T-buniek. Blokáda CTLA-4 zvyšuje počet reaktívnych efektorových T-buniek, ktoré atakujú nádorové bunky a zároveň znižuje funkciu regulačných T-buniek. Zvýšenie počtu a aktivity efektorových T-buniek má viesť k smrti nádorových buniek. <p>Nivolumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka patriaca do podtriedy immnglobínov 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. <p>MeSH: ipilimumab, nivolumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Pazopanib</p> <ul style="list-style-type: none"> Pazopanib inhibuje niekoľko receptorov pre vaskulárny endotelový rastový faktor (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 vo forme perorálnej tablety. <p>Sunitinib</p> <ul style="list-style-type: none"> Sunitinib je mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor. Miestom jeho pôsobenia je viacero receptorov, vrátane niekoľkých druhov VEGF receptorov. Odporúčaná dávka sunitinibu je 50 mg denne vo forme perorálnej

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>tablety. Liečba sa užíva počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka v liečbe – liečba tak pozostáva zo šesťtýždňového cyklu.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pokročilého RCC so stredným/s vysokým rizikom v prvej línii liečby na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: pazopanib, sunitinib</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <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

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.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵, ČOS⁶ a odporúčania UpToDate.
- 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 (NICE⁷, 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).
- 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 [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁶ [ČOS](#) z čes. Česká onkologická společnost

⁷ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

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 klásať zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.