

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS309416/2023, datum: 21. 5. 2024

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek OPDIVO (obsahující léčivou látku nivolumab) je v kombinaci s chemoterapií založenou na platině určený k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s operabilním nemalobuněčným karcinomem plic s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádorové buňky mají na svém povrchu specifickou bílkovinu (tzv. ligand PD-L1) v určitém množství ($\geq 1\%$). Neoadjuvantní léčba je protinádorová léčba, která se podává jako první krok ke zmenšení zhoubného nádoru před jeho chirurgickým odstraněním (resekcí).

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek OPDIVO (dále jen „přípravek“) v kombinaci s chemoterapií založenou na platině představuje přidanou hodnotu v neoadjuvantní léčbě pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic oproti dostupné léčbě neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií, neoadjuvantní chemoradioterapií nebo samotným chirurgickým zákrokem. Přípravek má potenciál významně prodloužit dobu přežití bez příhody onemocnění a zvýšit podíl pacientů bez nálezu nádorových buněk.

Přípravek je nákladnější ve srovnání s dostupnou léčbou neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií, chemoradioterapií nebo samotným chirurgickým zákrokem. Předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek mohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje přípravku v indikaci neoadjuvantní léčba dospělých pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic úhradu přiznat.

Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení přípravku OPDIVO do systému úhrad. Zohlednil odborné podklady z klinických studií a farmakoekonomické analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, které předložila farmaceutická společnost uvádějící přípravek na český trh. Dále vzal Ústav v potaz aktuální doporučené postupy k terapii nemalobuněčného karcinomu plic, stanovisko odborné společnosti a další shromážděné důkazy.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku OPDIVO (kód 0255268) bude v další fázi správního řízení rozšířena úhrada o indikaci neoadjuvantní léčba dospělých pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Správní řízení

Spisová značka: SUKLS309416/2023

Léčivý přípravek a žadatel

Žadatel: **Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG**

Zástupce: **Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.**

Léčivá látka a cesta podání: nivolumab, intravenózní podání

ATC: L01FF01

Léčivý přípravek: OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X12ML

Držitel rozhodnutí o registraci: **Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG**, Dublin, Irsko

Posuzovaná indikace

Neoadjuvantní léčba resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic.

Stanovisko k žádosti

Účinnost a bezpečnost nivolumabu (LP OPDIVO) v kombinaci s chemoterapií založenou na platině v neoadjuvantní léčbě pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic byla prokázána v randomizované klinické studii fáze 3 oproti samotné neoadjuvantní chemoterapii. Terapie nivolumabem významně prodloužila dobu přežití bez příhod onemocnění (o 51 %) a zvýšila podíl pacientů bez výskytu nádorových buněk (o 30 %). Vyšší účinnost nivolumabu (v kombinaci s chemoterapií) byla dále doložena v nepřímém srovnání oproti dalším dostupným terapeutickým režimům: neoadjuvantní chemoradioterapii, adjuvantní chemoterapii a samotnému chirurgickému zákroku.

Výsledek analýzy nákladové efektivity LP OPDIVO v kombinaci s chemoterapií založenou na platině (NIVO + ChT) ve srovnání s neoadjuvantní chemoterapií ukazuje ICER (poměr nákladů a přínosů) ve výši 86 068 Kč/QALY, 55 546 Kč/QALY ve srovnání s neoadjuvantní chemoradioterapií, 19 449 Kč/QALY ve srovnání s adjuvantní chemoterapií a 49 307 Kč/QALY za samotnou resekci. Ústav výsledky analýzy nákladové efektivity nepovažuje za relevantní, neboť náklady na následnou léčbu jsou ovlivněny finančními ujednáními. Při jejich zohlednění by byl výsledný ICER vyšší. Při zohlednění nákladů na následnou léčbu známých Ústavu z úřední činnosti by bylo možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní.

Analýza dopadu na rozpočet LP OPDIVO v kombinaci s chemoterapií založenou na platině odhaduje 92 až 130 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 13,0 až 6,8 milionů Kč v prvních pěti letech. Ústav konstatuje, že mu nejsou známy skutečnosti, které by vedly k neakceptovatelnému dopadu na rozpočet.

Ústavu nebyly předloženy smlouvy uzavřené mezi držiteli rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami zajišťující limitaci nákladů.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP nebo PZLÚ

Léčivý přípravek byl posouzen jako nezaměnitelný s žádnou referenční skupinou.

K léčivému přípravku nebyla identifikována žádná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Maximální cena

Není předmětem správního řízení.

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

17,1429 mg, frekvence dávkování cyklicky.

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena trvalá následovně.

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML v EU zjištěné v Nizozemsku.

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0255268	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X12ML	27 219,12	27 219,12	32 248,27

Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně (navrhované změny vyznačeny tučně):

S

P: Nivolumab je hrazen:

- 1) v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem (v dávkovacím režimu nivolumab 1mg/kg + ipilimumab 3mg/kg) k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří již doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;
- 2) v monoterapii pokročilého světlobuněčného renálního karcinomu po vyčerpání jedné až dvou linií terapie inhibitory tyrozinkinázy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni mTOR inhibitory;
- 3) v monoterapii lokálně pokročilého (stádium IIIB) nebo metastatického nemalobuněčného karcinomu plic (**NSCLC**) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií;
- 4) v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých, kteří progredovali v průběhu nebo do šesti měsíců po ukončení léčby založené na platinových derivátech a kteří nebyli v minulosti léčeni cetuximabem;
- 5) v kombinaci s ipilimumabem u dospělých pacientů v první linii léčby pokročilého světlobuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6);
- 6) v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo vzdálenými metastázami po kompletní chirurgické resekcii;
- 7) v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic s expresí PD-L1 (TPS) 0-49 %;

8) v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem jícnu nebo gastroezofageální junkce s reziduálním onemocněním po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii a následné kompletní ("R0") resekci.

9) v kombinaci s chemoterapií založenou na platině v neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic s vysokým rizikem rekurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 %.

Pro úhradu ve všech indikacích musí být kumulativně splněny následující podmínky (pokud není dále uvedeno jinak):

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčené;
- c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);
- d) pro úhradu kombinované léčby v indikaci pokročilého melanomu musí u pacienta být přítomen alespoň jeden z níže uvedených stavů: 1. hladina LDH u pacienta je větší než ULN 2. stádium nemoci M1b a vyšší 3. dva a více zasažených orgánů metastázami 4. slizniční melanom;
- e) pacient netrpí aktivním intersticiálním onemocněním plic (při použití v léčbě NSCLC);
- f) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);
- g) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- h) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);
- i) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, pro indikaci renálního karcinomu menší nebo rovna 3x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5x ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5 x 10 na devátou /l, počet neutrofilů větší nebo roven 1,5 x 10 na devátou /l, počet trombocytů větší nebo roven 100 x 10 na devátou /l).

Léčba nivolumabem je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. V monoterapii karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu a NSCLC hrazeno podání maximálně 52 cyklů léčby nivolumabem v režimu dávkování 240 mg každé dva týdny, nebo maximálně 26 cyklů v režimu dávkování 480 mg každé čtyři týdny. V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem karcinomem jícnu nebo gastroezofageální junkce je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení. V rámci kombinační terapie s ipilimumabem u pokročilého karcinomu ledviny a maligního melanomu je z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeno podání maximálně 4 dávek ipilimumabu. V rámci kombinační terapie je léčba hrazena maximálně po dobu 60 měsíců (u kombinační terapie karcinomu ledviny), resp. 52 cyklů v režimu dávkování 240 mg každé dva týdny nebo maximálně 26 cyklů v režimu dávkování 480 mg každé čtyři týdny (u kombinační terapie maligního melanomu), resp. maximálně po dobu 24 měsíců u kombinační terapie s ipilimumabem a chemoterapií na bázi platiny (u metastatického NSCLC). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. **V neoadjuvantní léčbě NSCLC jsou hrazeny maximálně 3 cykly terapie.**