

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS141142/2024, datum: 21. 10. 2024

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek OPDIVO (obsahující léčivou látku nivolumab) je v monoterapii určený k adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC. Dále je určen v kombinaci s chemoterapií založenou na platině v neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s vysokým rizikem recurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 %.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) OPDIVO byl zhodnocen v adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC v parametru přežití bez recidivy jako obdobně účinný s dostupnou terapií pembrolizumabem.

Přípravek je nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba pembrolizumabem. Proto Ústav přípravek nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění souladný s veřejným zájmem.

Ústav proto z důvodu neprokázané nákladové efektivity vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu v indikaci adjuvantní léčba pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC nepřiznat.

V indikaci neoadjuvantní léčby dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 % je již hrazený přípravek OPDIVO (10MG/ML INF CNC SOL 1X12ML), který je s posuzovaným léčivým přípravkem OPDIVO (10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML) v zásadě terapeuticky zaměnitelný. Ústav proto navrhuje úhradu v této indikaci 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 maligního melanomu.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku OPDIVO bude v další fázi správního řízení přiznána úhrada v indikaci neoadjuvantní léčba dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 %, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Léčivému přípravku OPDIVO bude v další fázi správního řízení přiznána úhrada v indikaci adjuvantní léčby pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC, pokud ve správním řízení dojde k dohodě účastníků na snížení nákladů na přípravek. Je nezbytné, aby ve správním řízení byly předloženy smlouvy o limitaci nákladů uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami. Pokud k tomuto

nedojde, léčivý přípravek nebude v navrhované indikaci z prostředků veřejného zdravotního pojištění standardně hrazen.

Správní řízení

Spisová značka: SUKLS141142/2024

Léčivý přípravek/ potravina pro zvláštní lékařské účely a žadatel

Žadatel: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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

Léčivá látka a cesta podání:	nivolumab, parenterální podání		
ATC:	L01FF01		
Léčivý přípravek:	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL	1X24ML

Držitel rozhodnutí o registraci: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Posuzovaná indikace

Adjuvantní léčba pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC.

Neoadjuvantní léčba dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem rekurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 %.

Stanovisko k žádosti

Účinnost a bezpečnost nivolumabu (LP OPDIVO) v adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC byla prokázána v randomizované studii fáze 3 ve srovnání s placebem. Léčba nivolumabem významně prodloužila dobu přežití bez recidivy.

Na základě nepřímého srovnání lze nivolumab považovat za srovnatelně účinný s komparátorem pembrolizumabem (LP KEYTRUDA). Rovněž bezpečnostní profil nivolumabu je srovnatelný s pembrolizumabem.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity v adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC ukazuje, že léčba hodnocenou intervencí je o 449 839 Kč méně nákladná ve srovnání s pembrolizumabem. Tento výsledek z důvodů existence finančních ujednání na komparátor není relevantní. Při zohlednění nákladů na komparátor ve výši Ústavu známé z úřední činnosti je hodnocená intervence nákladnější. Při zohlednění navrženého finančního ujednání by bylo možné LP OPDIVO považovat za nákladově efektivní intervenci.

Kalkulovaný dopad na rozpočet v adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC odhaduje 57 až 67 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši -25,6 až -30,3 milionů Kč (úspora) v prvních pěti letech. Tento výsledek z důvodů existence finančního ujednání na komparátor nelze považovat za relevantní. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na shromážděné podklady považovat za souladný s veřejným zájmem.

V indikaci neoadjuvantní léčby dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem rekurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 % je již hrazený přípravek OPDIVO (10MG/ML INF CNC SOL 1X12ML), který je s posuzovaným léčivým přípravkem OPDIVO (10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML) v zásadě terapeuticky zaměnitelný.

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

Maximální cena není předmětem řízení.

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

17,1429 mg /den

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena následovně.

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

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)	Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)	Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)	Stávající maximální úhrada / balení (Kč)
0223046	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML	54 438,24	56 963,64	64 496,55	64 496,55

Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně (**navrhované změny jsou 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 doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění; 2) v monoterapii pokročilého světlbuněčného 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 světlbuněčného 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 resekci; 7) v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC 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 monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách větší nebo rovno 1 %, kteří mají vysoké riziko recidivy poté, co podstoupili radikální resekci MIUC; **10) v kombinaci s chemoterapií založenou na platině v neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy 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 léčeny; 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 je 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 pacientů s maligním melanomem, uroteliálním karcinomem nebo 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.**

Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na snížení nákladů, mohou být podmínky úhrady rozšířeny o monoterapii k adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC dle návrhu žadatele.