

# SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS238298/2024, datum: 14. 1. 2025

## Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

**Přípravek OPDIVO (obsahující léčivou látku nivolumab) je v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem určený k léčbě dospělých pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem.**

Dále je přípravek určen k adjuvantní léčbě uroteliálního karcinomu a adjuvantní léčbě melanomu stádia IIB, IIC.

## Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek OPDIVO (v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem) má u definované skupiny pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem vyšší terapeutický přínos než hrazený standard léčby cisplatinou + gemcitabinem v prodloužení doby celkového přežití a přežití do progresu onemocnění.

Přípravek je v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba kombinací cisplatinou + gemcitabinem. Předložené analýzy neprokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění je dle shromážděných důkazů v souladu s veřejným zájmem. Ústav proto vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu v uvedené indikaci nepřiznat.

V indikaci adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu jsou již hrazeny přípravky OPDIVO (kód SÚKL 0210772, 0210773 a 0223046) a v indikaci adjuvantní léčba melanomu st. IIB, IIC je již hrazen přípravek OPDIVO (kód SÚKL 0223046), které jsou s posuzovaným přípravkem OPDIVO (kód SÚKL 0255268) v zásadě terapeuticky zaměnitelné. V průběhu správního řízení nebyla předložena smluvní ujednání limitující náklady na posuzovaný přípravek v požadované indikaci adjuvantní léčba melanomu st. IIB, IIC. Proto Ústav nemá za prokázané, že náklady na posuzovaný přípravek v této indikaci nebudou vyšší než náklady na v zásadě terapeuticky zaměnitelný přípravek OPDIVO (kód 0255268).

Ústav proto navrhuje úhradu přiznat pouze v indikaci adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu.

## Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení přípravku OPDIVO v indikaci pokročilého uroteliálního karcinomu (mUC) 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 uroteliálního karcinomu.

## Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku OPDIVO bude v další fázi správního řízení přiznána úhrada v indikaci mUC a adjuvantní léčba 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 z prostředků veřejného zdravotního pojištění standardně hrazen.

Léčivému přípravku OPDIVO bude v další fázi správního řízení přiznána úhrada v indikaci adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

## Správní řízení

Spisová značka: SUKLS238298/2024

## Léčivý přípravek 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: L01XC17

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

Držitel rozhodnutí o registraci: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

## Posuzovaná indikace

Pokročilý uroteliální karcinom (mUC).

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

Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu.

## Stanovisko k žádosti

Účinnost a bezpečnost kombinace nivolumab + cisplatina + gemcitabin byla prokázána v randomizované studii CheckMate 901 v předemné populaci pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem (mUC) oproti relevantnímu komparátoru (cisplatina + gemcitabin). Léčba nivolumabem významně prodloužila dobu celkového přežití a přežití do progresu.

Pro indikaci první linie léčby pokročilého uroteliálního karcinomu (mUC) Ústav nenalezl v předložených farmakoekonomických analýzách zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení. Základní scénář analýzy nákladové efektivity kombinace nivolumab + cisplatina + gemcitabin ve srovnání s komparátorem cisplatina + gemcitabin ukazuje ICER ve výši 1,2 mil. Kč/QALY. Tento výsledek z důvodu existence finančních ujednání na následnou léčbu nelze považovat za relevantní. Při zohlednění nákladů na následnou léčbu ve výši Ústavu známé z úřední činnosti nelze kombinaci nivolumab + cisplatina + gemcitabin považovat za nákladově efektivní intervenci. Při zohlednění navrženého finančního ujednání by bylo možné LP OPDIVO považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku OPDIVO odhaduje 170 nově léčených pacientů ročně a ukazuje výsledek ve výši 84,4 až 119,3 mil. Kč v prvních pěti letech. Tento výsledek z důvodu existence finančních ujednání na následnou léčbu nelze považovat za relevantní. Nicméně s ohledem na shromážděné důkazy je finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění v souladu s veřejným zájmem.

V indikaci adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu jsou již hrazené přípravky OPDIVO (kód SÚKL 0210772, 0210773 a 0223046) a v indikaci adjuvantní léčba melanomu st. IIB, IIC je již hrazený přípravek OPDIVO (kód

SÚKL 0223046), které jsou s posuzovaným přípravkem OPDIVO (kód SÚKL 0255268) v zásadě terapeuticky zaměnitelné.

Ústavu však nebyla předložena informace, že účastníci řízení uzavřeli ujednání o limitaci nákladů (které by zajistilo, že náklady na terapii LP OPDIVO, kód SÚKL 0255268 v indikaci adjuvantní léčba melanomu st. IIB, IIC nepřevyší náklady na léčbu již hrazeným terapeuticky zaměnitelným LP OPDIVO, kód SÚKL 0223046). Jako nákladově efektivní s neutrálním dopadem na rozpočet tak lze posuzovanou intervenci vyhodnotit pouze v indikaci adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu.

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

## Zařazení do skupiny v zásadě terapeutických 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

Stanovení maximální ceny není předmětem tohoto řízení.

## Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

17,1429 mg/den

## Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena trvalá následovně.

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny v EU zjištěné v Nizozemsku.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	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)
0255268	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X12ML	27 219,12	28 354,58	32 248,27	32 248,27

## 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 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 resekci; 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 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 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 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 dospělých pacientů s maligním melanomem, **uroteliálním karcinomem**, karcinomem jícnu nebo gastroezofageální jankce 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.