

SOUHRN K 3. HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS262700/2020, datum: 25. 10. 2021

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek OPDIVO (obsahující léčivou látku nivolumab) je (1) v monoterapii určený k adjuvantní léčbě pacientů s maligním melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo vzdálenými metastázami po kompletní chirurgické resekci a (2) v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s expresí PD-L1 ve výši 0-49%.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek OPDIVO (dále jen „přípravek“) v adjuvantní monoterapii maligního melanomu má stejný přínos jako již hrazené léčivé přípravky s obsahem nivolumabu. K této indikaci Ústav rovněž obdržel souhlasná vyjádření zdravotních pojišťoven, že cenová ujednání uzavřená na léčivé přípravky s obsahem nivolumabu v této indikaci již hrazené se vztahují rovněž na přípravek OPDIVO posuzovaný v tomto správním řízení.

V indikaci kombinační terapie nemalobuněčného karcinomu plic s expresí PD-L1 ve výši 0-49 % (první linie léčby) přípravek OPDIVO představuje přidanou hodnotu u dospělých pacientů léčených v první linii léčby oproti hrazeným komparátorům na bázi kombinační chemoterapie (režimy platina + pemetrexed, platina + cytostatikum 3. generace +/- bevacizumab).

Přípravek je významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba - režimy platina + pemetrexed, platina + cytostatikum 3. generace +/- bevacizumab. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění. I k této indikaci Ústav obdržel vyjádření plátců o uzavření cenového ujednání se žadatelem. Předložené analýzy nákladové efektivity se zohledněním cenového ujednání tak prokázaly, že vyšší náklady přípravku OPDIVO jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově efektivní léčbu.

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje úhradu v indikaci adjuvantní léčby maligního melanomu i v indikaci kombinační terapie nemalobuněčného karcinomu plic expresí PDL-1 ve výši 0-49 % 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 maligního melanomu a nemalobuněčného karcinomu plic.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku OPDIVO bude v indikaci adjuvantní léčby maligního melanomu i v indikaci kombinační terapie nemalobuněčného karcinomu plic expresí PDL-1 ve výši 0-49 % přiznána úhrada, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Správní řízení

Spisová značka: SUKLS262700/2020

Léčivý přípravek

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

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

Léčivá látka a cesta podání: nivolumab, intravenózní podání (formou nitrožilní infuze)
ATC: L01XC17
Léčivý přípravek: OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML
OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML

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

Posuzovaná indikace

Maligní melanom kůže vzniká neoplastickou proliferací melanocytů, s ohledem na časnou tvorbu metastáz lymfatickou i krevní cestou patří k vysoce zhoubným nádorům. Melanom je odpovědný za 90 % úmrtí na kožní nádory.

Karcinomy plic patří mezi se dle histologických typů a biologického chování dělí na skupinu malobuněčných karcinomů (15 %, SCLC) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 85 %, NSCLC). Vzhledem ke své biologické povaze byl NSCLC považován až do roku 1980 za léčitelný pouze v těch případech, kdy byla možná operace. Pro pokročilá stadia onemocnění se léčba nedoporučovala. Výsledky studií z posledních let prokázaly, že i pokročilé formy nemalobuněčného karcinomu reagují na léčbu chemoterapií, nicméně jednoznačným pokrokem v léčbě NSCLC je nástup léčby biologické, která se někdy označuje jako tzv. cílená molekulární terapie (do níž spadá i posuzovaná intervence).

Stanovisko k žádosti

V indikaci maligního melanomu Ústav důkazy o účinnosti, bezpečnosti i nákladové efektivitě již akceptoval v předchozím správním řízení.

V indikaci první linie léčby linie léčby nemalobuněčného karcinomu plic je pro srovnání s režimy na bázi chemoterapie dostupná dostatečně robustní randomizovaná kontrolovaná studie.

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem a platinou v indikaci metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u populace dospělých pacientů se skvamózním (SQ) nebo neskvamózním (NSQ) NSCLC bez ohledu na míru exprese PD-L1 ve srovnání s komparátorem platinový dublet (SQ: cisplatina + paklitaxel; NSQ: cisplatina + pemetrexed) ukazuje ICER ve výši 1,6 milionů Kč/QALY. Mezi plátcí a žadatelem byla uzavřena cenová ujednání, na jejichž základě lze přípravek OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem a platinovým dubletem v indikaci metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u populace dospělých pacientů se SQ anebo NSQ NSCLC považovat za nákladově efektivní. Při zohlednění cenových ujednání je poměr nákladů a přínosů na přípravek OPDIVO srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Analýza dopadu na rozpočet ukazuje výsledek ve výši 482 až 1 451 milionů Kč v prvních pěti letech. Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady LP OPDIVO vedlo k ohrožení veřejného zájmu, považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.

Ústavu byla předložena informace, že účastníci řízení uzavřeli ujednání o 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 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)
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML	25 952,87	23 880,00	27 737,16	29 454,43
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	10 381,15	9 552,00	11 094,86	11 781,77

Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně:

- 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 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 %.

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 případech 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). Monoterapie je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku inumo-onkologické terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v monoterapii karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu, nemalobuněčného karcinomu plic 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 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. 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, 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 nemalobuněčného karcinomu plic).**

V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek.