

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS121916/2019, datum: 21. 8. 2020

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek OPDIVO o velikosti balení 240 ml (obsahující léčivou látku nivolumab) je určen k léčbě pacientů s maligním melanomem s metastázami do lymfatických uzlin, po kompletním chirurgickém odstranění, k zabránění návratu onemocnění; tzv. adjuvantní léčba.

V současné době je LP OPDIVO hrazen u pacientů s neoperabilním nebo metastazujícím melanomem, tedy v léčbě pokročilého onemocnění (a i v jiných indikacích).

V tomto správním řízení je žádáno o změnu výše a podmínek úhrady spočívající rozšíření podmínek úhrady o možnost podání u melanomu, který byl zcela odoperovaný, tzv. adjuvantní podání, které by mělo vést k zabránění návratu onemocnění.

Dále je nově požadováno rozšíření úhrady přípravku OPDIVO o velikosti balení 240 ml pro indikace, pro které jsou již hrazeny přípravky OPDIVO o velikosti balení 4 ml a 10 ml (skvamózní karcinom hlavy a krku/ pokročilý světlebuněčný karcinom ledviny se střední/špatnou prognózou v kombinaci s ipilimumabem/ pokročilý, dosud neléčený maligní melanom v kombinaci s ipilimumabem/ nemalobuněčný neskvamózní karcinom plic u pacientů předléčených chemoterapií).

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) OPDIVO představuje přidanou hodnotu v plném rozsahu schválené registrace u pacientů s maligním melanomem s postižením uzlin. Přípravek má potenciál významně snížit riziko vzniku nových metastáz, lokálních i vzdálených, a oddálit tak progresi onemocnění.

Přípravek je však významně nákladnější než současná standardní léčba, kterou je v této fázi onemocnění pouze sledování stavu pacienta, ev. léčba v klinických studiích.

Předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady však jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek mohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravků do systému úhrad představuje akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění v kontextu daného onemocnění, což je v souladu s veřejným zájmem na zachování stability financování systému zdravotnictví.

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje úhradu pro indikaci adjuvantní léčby melanomu přiznat. Ústav rovněž navrhuje přiznat úhradu pro další žadatelem navrhované indikace.

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 přípravky 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 správného řízení 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: SUKLS121916/2019

Léčivý přípravek/ potravina pro zvláštní lékařské účely a žadatel

Žadatel: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, IČ 800030, Blanchardstown Corporate Park 2, D15 T867 Dublin, Irsko

Zástupce: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., IČ 43004351, Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, Česká republika

Léčivá látka a cesta podání: nivolumab, parenterální podání

ATC: L01XC17

Léčivý přípravek: OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML

Držitel rozhodnutí o registraci: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Posuzovaná indikace

Léčba pacientů s maligním melanomem s metastázami do lymfatických uzlin, po kompletním chirurgickém odstranění, k zabránění návratu onemocnění; tzv. adjuvantní léčba.

Stanovisko k žádosti

Prokázaný klinický benefit nivolumabu oproti placebo – snížení rizika rekurence onemocnění (vzniku vzdálených metastáz). Vliv na celkové přežití nejistý, dosud nezralá, nepublikovaná data.

V doložených farmakoekonomických analýzách Ústav nenalezl nedostatky znemožňující řádné posouzení. Posuzovaná intervence byla srovnávána oproti placebo a vysokodávkovanému interferonu alfa. Při kalkulaci se sníženými náklady (alternativní scénář zohledňující slevu navrženou zdravotním pojišťovnám) je možné považovat adjuvantní léčbu nivolumabem za nákladově efektivní.

Předpokládaný dopad na rozpočet ve výši 135,5 až 315,7 milionů Kč (scénář bez navržené slevy), lze v kontextu dosavadní rozhodovací praxe Ústavu považovat za vysoký. S ohledem na uzavření dohod o limitaci nákladů a souhlasná vyjádření plátců zdravotní péče, lze předpokládat, že reálný dopad na rozpočet bude akceptovatelný.

Ústavu byla předložena informace, že účastníci řízení uzavřeli ujednání o limitaci nákladů.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeutických LP nebo PZLÚ

Léčivý přípravek OPDIVO byl posouzen jako nezaměnitelný s žádnou referenční skupinou.

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

Maximální cena

Není v tomto správním řízení posuzována (není žádáno o změnu maximální ceny).

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

17,1429 mg (dávkování cyklicky; vychází z dávky 240 mg každé 2 týdny).

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena následovně.

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny v EU zjištěné ve Slovinsku.

Kód SÚKL	Název LP	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	67 441,68	62 286,88	70 829,68	77 934,68

* Skutečná úhrada pro konečného spotřebitele (reálný náklad zdravotních pojišťoven) může být nižší, jelikož mezi účastníky správního řízení (farmaceutická společnost a zdravotní pojišťovny) bylo uzavřeno ujednání o limitaci nákladů, které je předmětem obchodního tajemství.

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 světlebuněčného 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.

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 nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (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). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek.