

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS262700/2020, datum: 29. 6. 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).

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 (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) pro parametr celkového přežití i přežití bez progresu. Oproti terapii zahrnující pembrolizumab (pembrolizumab v monoterapii či v kombinaci s platinou a pemetrexedem) se posuzovaná terapie jeví jako léčba s obdobnou účinností pro parametr celkového přežití nikoliv však pro parametr přežití bez progresu onemocnění.

Přípravek je významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba - režimy platina + pemetrexed, platina + cytostatikum 3. generace +/- bevacizumab a pembrolizumab v monoterapii. Ve srovnání s režimem pembrolizumab v kombinaci s platinou a pemetrexedem přípravek generuje nižší celkové přínosy. Předložené analýzy neprokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty, resp. že přípravek generuje nižší náklady a zároveň alespoň obdobný účinek. Proto Ústav přípravek nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů nevyhodnotitelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu v indikaci kombinační terapie nemalobuněčného karcinomu plic úhradu nepřiznat.

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 přiznána úhrada, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Léčivému přípravku OPDIVO bude v indikaci první linie léčby nemalobuněčného karcinomu plic (v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie) pro podskupinu pacientů se skvamózním typem nádoru (s expresí PDL-1 ve výši 1-49%) a podskupinu pacientů s neskvamózním typem nádoru (s expresí PDL-1 ve výši 1-49%) v další fázi správného řízení přiznána úhrada, pokud ve správním řízení dojde k dohodě účastníků o snížení nákladů na přípravek a zároveň bude žadatelem předložen relevantní scénář analýzy dopadu na rozpočet. Je nezbytné, aby souhlas s úhradou ve správním řízení vyslovily všechny zdravotní pojišťovny. Pokud k tomuto nedojde, léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro tyto podskupiny pacientů standardně hrazen.

Pro podskupinu pacientů se skvamózním nebo neskvamózním typem nádoru s expresí PD-L1 nejméně 50 % je při zohlednění reálných nákladů na komparátor pembrolizumab v monoterapii i v případě žadatelem navrženého cenového ujednání léčivý přípravek OPDIVO nákladnější a nesplňuje tak podmínku nákladové efektivity. Pro podskupinu pacientů s neskvamózním typem nádoru s expresí PD-L1 nejméně 50 % nesplňuje (bez ohledu na uzavření dohody účastníků o snížení nákladů na přípravek) léčivý přípravek OPDIVO podmínku nákladové efektivity, neboť přináší ve srovnání s komparátorem pembrolizumab+pemetrexed+platina nižší terapeutický účinek. Pro tyto podskupiny pacientů proto nebude v další fázi správného řízení přiznána úhrada a léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění standardně hrazen, 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. Pro srovnání s režimy na bázi cílené léčby pembrolizumabem byla předložena srovnání nepřímá, jejichž výstupy Ústav akceptuje.

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. U populace dospělých pacientů se SQ a NSQ NSCLC expresí PD-L1 TPS ≥ 50 % (exprese hodnocena skóre Tumor Proportion Score podle zastoupení PD-L1 exprimujících buněk v nádoru) ve srovnání s komparátorem pembrolizumab v monoterapii ukazuje, že LP OPDIVO je nákladnější intervencí. U populace dospělých pacientů se NSQ NSCLC expresí PD-L1 TPS ≥ 50 % ve srovnání s komparátorem pembrolizumab + platina + pemetrexed ukazuje, že LP OPDIVO generuje nižší celkový přínos. Hodnocená intervence musí v navrhované indikaci prokázat nákladovou efektivitu vůči všem relevantním komparátorům hrazeným z veřejného zdravotního pojištění. LP OPDIVO v kombinaci

s ipilimumabem a platinovým dubletem v indikaci metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u populace dospělých pacientů se SQ anebo NSQ NSCLC neprokázala nákladovou efektivitu ani s jedním z relevantních komparátorů. Hodnocenou intervenci tak nelze považovat za nákladově efektivní v žadatelem navrhované indikaci.

Ústavu dosud nebyl předložen relevantní metodicky správný scénář analýzy dopadu na rozpočet, který by umožnil dopad na rozpočet řádně vyhodnotit.

Ústavu nebyla 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 ve Slovinsku a je následně ponížena na návrh žadatele.

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	26 797,34	29 512,37	29 454,43
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	10 381,15	10 718,94	11 804,95	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 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 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).

Monoterapie je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-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.

Pokud bude žadatelem předložen relevantní scénář analýzy dopadu na rozpočet a zároveň bude dosaženo dohody účastníků na snížení nákladů, mohou být podmínky úhrady rozšířeny pro indikaci první linie léčby nemalobuněčného karcinomu plic v tomto znění: „*v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic a se skóre exprese PD-L1 (TPS) ve výši 1 – 49 %.*“