

SOUHRN KE 2.HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS345216/2021, datum: 15. 7. 2022

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek OPDIVO (obsahující léčivou látku nivolumab) je určený k zajišťovací (adjuvantní) léčbě pacientů s karcinomem (rakovinou) jícnu nebo gastroezofageální junkce (přechodu mezi jícnem a žaludkem) se zbytkovým onemocněním po předchozí chemoradioterapii a následném kompletním chirurgickém odstranění nádoru.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek OPDIVO (dále jen „přípravek“) představuje přidanou hodnotu u pacientů s karcinomem jícnu nebo gastroezofageální junkce se zbytkovým onemocněním po předchozí chemoradioterapii a chirurgickém odstranění nádoru oproti samotné observaci (sledování) pacientů. Přípravek má potenciál významně snížit riziko návratu nádoru (riziko lokoregionální a distální rekurence) a prodloužit dobu bez známek onemocnění.

Přípravek je významně nákladnější než standard léčby, kterým je v současné době pouze observace (sledování) pacientů. Předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje 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 karcinomu jícnu a gastroezofageální junkce.

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: SUKLS345216/2021

Léčivý přípravek a žadatel

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

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

Léčivá látka a cesta podání: nivolumab, parenterální (intravenózní) podání

ATC: L01FF01

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

Karcinom jícnu je v rámci Evropské unie 19. nejběžnějším nádorem. I u pacientů léčených s kurativním záměrem (se záměrem vyléčení) však dochází i přes předoperační chemoradioterapii a následné chirurgické odstranění nádoru k výraznému zkrácení celkového přežití pacientů.

Stanovisko k žádosti

Přínos zajišťovací terapie nivolumabem pro přežití bez známek onemocnění a bez lokoregionální a distální rekurence je doložen robustní randomizovanou klinickou studií.

Předložená analýza nákladové efektivity ukazuje výsledek základního scénáře ve srovnání s observací ICER (poměr nákladů a přínosů) ve výši 1 036 225 Kč/QALY. Ústav v předložené analýze nenalezl zásadní nedostatky. Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku odhaduje podíl LP OPDIVO na trhu 50–100 % v následujících pěti letech, tj. předpokládá 45 až 90 nově léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 52,9 až 105,7 milionů Kč v prvních pěti letech. Ústav po první hodnotící zprávě obdržel vyjádření zdravotní pojišťovny VZP, že dopad na rozpočet považuje za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem.

Ústavu byla předložena smlouva uzavřená mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotní pojišťovnou VZP zajišťující limitaci dopadu na rozpočet.

Výsledný dopad na rozpočet proto Ústav považuje s ohledem na shromážděné důkazy za akceptovatelný.

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 trvalá následovně.

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

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	23 880,00	22 682,60	27 758,39	27 737,16
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	9 552,00	9 073,04	11 103,36	11 094,86

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 resekcii;

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.

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).

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, **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. 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.