

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS218767/2022, datum: 29. 3. 2023

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek OPDIVO (obsahující léčivou látku nivolumab) je určený k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu, kteří mají vysoké riziko recidivy poté, co podstoupili radikální resekci a u kterého mají rakovinné buňky na svém povrchu specifickou bílkovinu (tzv. ligand PD-L1) v určitém množství ($\geq 1\%$).

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) OPDIVO představuje přidanou hodnotu u definované skupiny pacientů, kteří podstoupili radikální resekci uroteliálního karcinomu postihujícího svalovinu s vysokým rizikem recidivy oproti nejlepší podpůrné péči. Přípravek má potenciál významně oddálit návrat onemocnění.

Přípravek je významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba nejlepší podpůrnou péčí. 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 v adjuvantní léčbě uroteliálního karcinomu 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 pro terapii uroteliálního karcinomu i vyjádření odborné společnosti.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku OPDIVO bude v další fázi správního 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: SUKLS218767/2022

Léčivý přípravek a žadatel

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

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

Léčivá látka a cesta podání: nivolumab, intravenózní podání

ATC: L01FF01

Léčivý přípravek: 10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML
 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML
 10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML

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

Posuzovaná indikace

Adjuvantní léčba dospělých pacientů s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$, kteří mají vysoké riziko recidivy poté, co podstoupili radikální resekci MIUC.

Stanovisko k žádosti

Účinnost a bezpečnost LP OPDIVO (léčivá látka nivolumab) byla prokázána v randomizované klinické studii u pacientů, kteří podstoupili radikální resekci uroteliálního karcinomu postihujícího svalovinu s vysokým rizikem recidivy. Adjuvantní léčba nivolumabem vedla ke klinicky významnému oddálení návratu onemocnění ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí.

Ústav nenalezl v předložených farmakoekonomických analýzách zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení. Předložená analýza nákladové efektivity ukazuje při srovnání nivolumabu s nejlepší podpůrnou léčbou ICER (poměr nákladů a přínosů) ve výši 0,8 milionů Kč/QALY. Výsledek analýzy nákladové efektivity je současně ovlivněn uzavřenými cenovými ujednáními na terapii následných liniích. Při zohlednění nákladů na terapii následných linií ve výši Ústavu známé z úřední činnosti lze léčivý přípravek považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku OPDIVO odhaduje 88 léčených pacientů ročně a ukazuje výsledek ve výši 113,7 až 110,6 mil. Kč v prvních pěti letech. Tento výsledek z důvodů existence cenových ujednání na terapii v následných liniích nelze považovat za relevantní. Nicméně s ohledem na shromážděné důkazy lze dopad na rozpočet považovat za akceptovatelný.

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

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP

Léčivý přípravek 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 terapeutická dávka (OTD)

17,1429 mg /den, frekvence dávkování cyklicky.

Úhrada ze zdravotního pojištění

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny LP OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML v EU zjištěné ve Nizozemsku. Úhrada za balení je následně ponížena na návrh žadatele.

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)	Stávající maximální úhrada / balení (Kč)
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	9 073,04	9 305,73	10 557,47	11 103,36
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML	22 682,60	23 264,32	26 393,68	27 758,39
0223046	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML	54 438,24	55 834,37	63 344,83	66 620,15

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 %;

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.

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 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, uroteliálním karcinomem nebo 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. 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 nemalobuněčného karcinomu plic). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek.