



Vyvěšeno dne: 27. 10. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39i odst. 1 písm. b), § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl. a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o **změně výše a podmínek úhrady** ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML

zahájeném dne 20. 7. 2023 na základě žádosti žadatele:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

IČ: 800030

Blanchardstown Corporate Park 2, D15 T867 Dublin

Irsko

Zastoupena:

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

IČ: 43004351

Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „Bristol“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS173174/2023, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

*(dále společně jen „Svaz“)***Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

a provedeném dle ustanovení § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění:

1. Léčivý přípravek:*kód SÚKL:*

0210772

název:

OPDIVO

doplňk názvu:

10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML

**na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění
zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab,****a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst.
2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku nemění úhradu ze zdravotního
pojištění, která nadále činí 9 073,04 Kč,**

a) na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) mu **mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

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 (NSCLC) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií;
- 4) v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých pacientů, 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;
- 10) v kombinaci s kabozantinibem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem a příznivou prognózou (za absence rizikových faktorů dle kritérií IMDC).

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);
- j) pacient je indikován (s ohledem na stav a komorbiditu) k léčbě inhibitory kontrolních bodů.

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. V monoterapii

karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu a NSCLC je 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 NSCLC). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. V rámci kombinační terapie s kabozantinibem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění léčba nivolumabem hrazena maximálně po dobu 24 měsíců.

2. léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem nivolumab,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **nemění úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 22 682,60 Kč,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

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 (NSCLC) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií;
 - 4) v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých pacientů, 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;
 - 10) v kombinaci s kabozantinibem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem a příznivou prognózou (za absence rizikových faktorů dle kritérií IMDC).
- 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);
- j) pacient je indikován (s ohledem na stav a komorbiditu) k léčbě inhibitory kontrolních bodů.

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. V monoterapii karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu a NSCLC je 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 NSCLC). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. V rámci kombinační terapie s kablozantinibem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění léčba nivolumabem hrazena maximálně po dobu 24 měsíců.

Odůvodnění

Dne 20. 7. 2023 byla Ústavu doručena žádost účastníka řízení Bristol o změnu výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

<i>kód SÚKL:</i>	<i>název:</i>	<i>doplňk názvu:</i>
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS173174/2023.

Účastníci řízení v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění byli oprávněni navrhnout důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 15 dnů ode dne zahájení řízení.

Dne **21. 7. 2023** Ústav usnesením č. j. sukl173890/2023 prodloužil lhůtu pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů do 5. 8. 2023. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne **1. 8. 2023** Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl184075/2023. Ty již nejsou v současné době relevantní.

Dne **2. 10. 2023** Ústav vyzval žadatele k součinnosti spočívající v předložení komparativní účinnosti a farmakoekonomických analýz dle požadavků Ústavu uvedených ve výzvě a usnesením č. j. sukl235408/2023 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **11. 10. 2023** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na dobu 30 dnů nebo do předložení farmakoekonomických hodnocení, podle toho, která skutečnost nastane dříve. Žadatel uvedl, že lhůta, kterou mu Ústav k předložení podkladů poskytl, neodpovídá rozsahu požadované dokumentace.

Dne **12. 10. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl246100/2023 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **3. 11. 2023** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti. Žadatel zároveň žádá o pokračování v řízení.

Ústav se k výše uvedenému podání žadatele blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne **3. 11. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 3. 11. 2023 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **30. 11. 2023** Ústav vydal první hodnotící zprávu č. j. sukl288889/2023 (dále jen „1HZ“), ve které navrhl léčivému přípravku OPDIVO úhradu v požadované indikaci nerozšířit, neboť nesplňuje podmínky nákladově efektivní intervence. Ústav zároveň dne **30. 11. 2023** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl288893/2023. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne **7. 12. 2023** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na dobu 45 dnů nebo do předložení vyjádření, že na dalším přerušení řízení netrvá a žádá, aby Ústav v řízení pokračoval.

Dne **7. 12. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl295022/2023 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **14. 12. 2023** Ústav obdržel podání účastníka VZP obsahující vyjádření k 1HZ.

I. Klinická účinnost

Účastník VZP uvádí, že spatřuje nejistotu v důkazech prokazujících klinický přínos LP OPDIVO u pacientů s renálním karcinomem s příznivou prognózou v 1. linii léčby. Dle názoru účastníka VZP klinická studie CheckMate 9ER ani předložené nepřímé srovnání dostatečně neprokazuje signifikantní benefit pacientů z terapie LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem vůči již hrazené intervenci v kombinačním režimu avelumab a axitinib, a to jednak na základě minoritního podílu pacientů s příznivou prognózou onemocnění zastoupených ve výše uvedené klinické studii a v nepřímém srovnání, tak i z hlediska bezpečnostního profilu hodnocené intervence.

Ústav vyhodnotil terapii LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem vůči již hrazené intervenci v kombinačním režimu avelumab a axitinib, na základě studie CheckMate 9ER a nepřímého srovnání se studií JAVELIN pro subpopulaci pacientů s příznivou prognózou, jako srovnatelně účinnou. Námitku VZP k dostatečnému neprokázání signifikantního benefitu hodnocené léčby vůči komparátoru proto nepovažuje za relevantní.

II. Hodnocení nákladové efektivity

Účastník VZP souhlasí s konstatováním Ústavu, že hodnocená intervence je ve srovnání s komparátorem nákladnější, nicméně poukazuje na skutečnost, že Ústavu je z úřední činnosti známo jiné aktuální cenové ujednání na léčivé přípravky s účinnou látkou kabozantinib, než ve správním řízení sp. zn. SUKLS302539/2016, na které Ústav odkazuje v hodnotící zprávě. Relevantní smluvní ujednání je doloženo do správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že Ústavem odvozené výsledky analýzy nákladové efektivity na základě dekrementální analýzy (které Ústav propočítal, ale v hodnotící zprávě neuvedl z důvodu zachování obchodního tajemství) nereflektují současný stav. Účastník VZP je toho názoru, že v případě kalkulace výsledků analýzy nákladové efektivity zohledňující aktualizované smluvní ujednání ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 bude hodnocená intervence i nadále nákladnější než komparátor.

K tomu Ústav uvádí, že se správní řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 týkalo monoterapie v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny. Tato indikace neodpovídá řešené indikaci, jíž je následná léčba po 1. linii pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny u dospělých pacientů. Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 22. 3. 2024 (č. j. sukl74403/2024) předložil smlouvu o ceně uzavřenou mezi držitelem rozhodnutí o registraci LP CABOMETYX a VZP, z níž vyplývá, že se veškerá předchozí smluvní ujednání týkající se ceny LP CABOMETYX ruší. Dne 20. 8. 2024 Ústav obdržel vyjádření neúčastníka - společnosti Ipsen Pharma S.A.S., IČ: 308197185, se sídlem 65, quai Georges Gorse, 921 00 Boulogne Billnacourt, Francouzská republika, zastoupené společností Ipsen Pharma s.r.o., IČ: 07099321, se sídlem Olbrachtova 2006, 140 00 Praha 4 (dále jen „Ipsen“), která je držitelem léčivého přípravku CABOMETYX, v němž potvrzuje, že smlouvy o ceně uzavřené v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 byly a jsou uzavřeny bez specifikace indikace, a tedy se vztahují na všechny dodávky LP CABOMETYX v České republice (č. j. sukl210040/2024). Ústav proto tyto smlouvy považuje pro LP CABOMETYX v následné linii i pro LP CABOMETYX v kombinaci s LP OPDIVO (hodnocená intervence) za relevantní. K tomu, zdali je dle Ústavu hodnocená intervence nákladnější než komparátor, Ústav odkazuje na část Analýza nákladové efektivity (příznivá prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu).

III. Hodnocení dopadu na rozpočet

Účastník VZP nesouhlasí se závěrem Ústavu o akceptovatelném dopadu na rozpočet, jelikož výsledek analýzy nákladové efektivity a výsledek analýzy dopadu na rozpočet prezentovaný Ústavem je zatížen velkou mírou nejistoty spojenou s reálnými náklady na terapii renálního karcinomu. Účastník VZP uvádí, že neprezentuje podrobnou interní analýzu k dopadu na rozpočet představenému v hodnotící zprávě, a to z důvodu, že léčivý přípravek OPDIVO nesplnil podmínky účelné terapeutické intervence.

K tomu Ústav uvádí, že vzal vyjádření účastníka VZP na vědomí, a odkazuje se ohledně posouzení výše nákladů na části Analýza nákladové efektivity a Analýza dopadu na rozpočet (příznivá prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu).

Dne **12. 1. 2024** Ústav obdržel odborné stanovisko ČOS, ve kterém považuje závěr 1HZ za chybný. ČOS uvádí, že kombinace kabozantinib/nivolumab je registrovaná pro všechny prognostické skupiny na základě výsledků studie CheckMate 9ER. Světová doporučení (např. NCCN, Modrá kniha) uvádí tuto kombinaci s nejvyšším stupněm doporučení. Poslední aktualizace studií CheckMate 9ER a Javelin Renal 101 ukazují srovnatelnou účinnost obou kombinací u pacientů s příznivou prognózou. ČOS nicméně konstatuje, že největší benefit kombinace kabozantinib/nivolumab je patrný u pacientů se střední a špatnou prognózou. Podle názoru ČOS by dostupnost této kombinace byla vhodná pro pacienty s renálním karcinomem, včetně pacientů s příznivou prognózou.

Ústav vzal stanovisko ČOS na vědomí a pro úplnost uvádí, že v individuálním správním řízení na žádost je předmět správního řízení (včetně požadované indikace) vymezen žadatelem. S ohledem na změnu obsahu podání žadatele (viz níže), je nyní předmětem správního řízení, sp. zn. SUKLS173174/2023 rozšíření úhrady LP OPDIVO (v kombinaci s kabozantinibem) pro pacienty s renálním karcinomem s příznivou prognózou, i se střední/špatnou prognózou.

Dne **25. 1. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o změnu obsahu podání spočívající ve změně podmínek úhrady ve smyslu rozšíření indikačního omezení vedle skupiny pacientů s příznivou prognózou nově i pro pacienty se střední nebo špatnou prognózou. Žadatel dále předložil nové podklady v souvislosti s výše uvedenou změnou.

Ústav se k podkladům blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne **26. 1. 2024** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl21829/2024 požadovanou změnu povolil. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 26. 1. 2024 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **7. 3. 2024** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet dle požadavků Ústavu uvedených blíže ve výzvě, a usnesením č. j. sukl58434/2024 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **22. 3. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti, včetně dokumentů označených jako obchodní tajemství, které však Ústav zveřejnil v rozsahu, v jakém jsou veřejně dostupné, neboť se jedná o smlouvu o ceně, včetně její přílohy, která je řádně zveřejněna v registru smluv (*viz blíže Sdělení k obchodnímu tajemství, č. j. sukl74451/2024 ze dne 26. 3. 2024*).

Ústav se k podání žadatele blíže vyjadřuje v příslušné části tohoto dokumentu.

Dne **21. 6. 2024** Ústav vydal druhou hodnotící zprávu č. j. sukl153984/2024 (dále jen „2HZ“), ve které navrhl léčivému přípravku OPDIVO úhradu v požadované indikaci nerozšířit, neboť nesplňuje podmínky nákladové efektivní intervence. Ústav zároveň dne **21. 6. 2024** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl153988/2024. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání účastníka řízení.

Dne **1. 7. 2024** Ústav obdržel žádost žadatele (třetí v pořadí) o přerušení předmětného správního řízení na dobu 30 dnů nebo do předložení vyjádření, že na dalším přerušení řízení netrvá a žádá, aby Ústav v řízení pokračoval.

Dne **2. 7. 2024** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl163348/2024 správní řízení přerušil do doby předložení žádosti o pokračování v řízení, nejpozději do dne 6. 8. 2024.

Dne **6. 8. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující vyjádření k 2HZ, včetně dokumentu označeného jako obchodní tajemství, který Ústav nezveřejnil. Žadatel zároveň požádal o pokračování v předmětném správním řízení.

Ústav výše uvedené podání žadatele zohlednil v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.

Žadatel dále uvádí, že fakt, že smlouva o ceně uzavřená mezi držitelem rozhodnutí o registraci LP CABOMETYX a účastníkem VZP, přiložená k odpovědi na výzvu k součinnosti, byla předložena se zakrytými údaji o ceně, neznamená, že se veškerá předchozí smluvní ujednání týkající se ceny LP CABOMETYX ruší. Žadatel proto vyhledal v registru smluv aktuální objednávky LP CABOMETYX pro konkrétní zdravotnická zařízení, ze kterých vypočítal reálně používané náklady jako průměr tří takto zjištěných cen. Výsledek použil jako náklady na LP CABOMETYX v následné léčbě.

Ústav k tomu uvádí, že dne 20. 8. 2024 Ústav obdržel vyjádření neúčastníka - společnosti Ipsen, v němž potvrzuje, že smlouvy o ceně uzavřené v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 byly a jsou uzavřeny bez specifikace indikace, a tedy se vztahují na všechny dodávky LP CABOMETYX v České republice (č. j. sukl210040/2024). Z uvedeného vyjádření neúčastníka Ipsen vyplývá, že pro LP CABOMETYX v současné době existují pouze smlouvy předložené ve správním řízení sp. zn. SUKLS29313/2019. Ústav proto považuje náklady pro LP CABOMETYX v následné linii i pro LP CABOMETYX v kombinaci s LP OPDIVO (hodnocená intervence) z těchto smluv za relevantní, přičemž výše nákladů je mu známa ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019.

Dne **7. 8. 2024** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 6. 8. 2024 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **8. 8. 2024** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl197824/2024. Ty již nejsou v současné době relevantní.

Dne **20. 8. 2024** Ústav obdržel podání neúčastníka Ipsen, ve kterém uvádí, že Smlouvy o ceně uzavřené v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 byly a jsou uzavřeny bez specifikace indikace, a tedy se vztahují na všechny dodávky LP CABOMETYX v České republice, tedy i na hodnocenou kombinaci LP CABOMETYX s nivolumabem. Společnost Ipsen nad rámec uvedeného také uvádí, že v současné době jedná se všemi zdravotními pojišťovnami o nové Smlouvě o ceně, která by pomohla zajistit celé hodnocené kombinaci léčivých přípravků v indikaci první linie léčby dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem s příznivou, střední nebo špatnou prognózou splnění podmínky nákladové efektivity. Vzhledem k doplnění Ústavem požadovaných scénářů srovnání hodnocené intervence oproti kombinaci nivolumab + ipilimumab ve střední nebo špatné prognóze ze strany žadatele ze dne 6. 8. 2024, a tedy nové procesní situaci, předpokládá společnost Ipsen, že tato jednání budou ukončena v průběhu měsíců září – říjen.

Ústav vzal výše uvedené vyjádření neúčastníka na vědomí a náklady na LP CABOMETYX pro posouzení nákladové efektivity uvažoval ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019.

Dne **24. 9. 2024** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení podání ze dne 6. 8. 2024 (č. j. sukl196652/2024) se zveřejněnými výsledky analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění (včetně analýz senzitivity), a usnesením č. j. sukl243723/2024 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **9. 10. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti, konkrétně dokument se zveřejněnými výsledky farmakoekonomických analýz včetně analýzy senzitivity.

Ústav se k výše uvedenému podání žadatele blíže vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.

Dne **22. 11. 2024** Ústav obdržel podání neúčastníka - společnosti Ipsen, ve kterém posílá vyjádření k 2HZ částečně v režimu obchodního tajemství. Neúčastník mj. uvádí, že je připraven dále jednat o uzavření smluv zajišťující splnění podmínky nákladové efektivity se zdravotními pojišťovnami a tyto smlouvy pak předložit v rámci správního řízení za účelem vydání pozitivního rozhodnutí.

Ústav vzal výše uvedené vyjádření neúčastníka na vědomí a dodává, že pro hodnocení nákladů na následnou linii léčby považuje recentní smlouvy o ceně LP CABOMETYX uzavřené v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 za relevantní.

Dne **31. 1. 2025** Ústav vydal třetí hodnotící zprávu č. j. sukl36333/2025 (dále jen „3HZ“), ve které navrhl léčivému přípravku OPDIVO stávající podmínky a výši úhrady ponechat v stávajícím znění, neboť LP OPDIVO nesplňuje podmínky nákladově efektivní intervence. Ústav zároveň dne **31. 1. 2025** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl36346/2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne **14. 2. 2025** Ústav obdržel vyjádření žadatele k 3HZ pod č. j. sukl58131/2025, ve kterém žadatel informoval Ústav, že doručí Ústavu smlouvy zajišťující nákladovou efektivitu LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem. Žadatel dále uvedl, že výsledky pro komparátor nivolumab a ipilimumab předložil Ústavu po druhé hodnotící zprávě ve zjednodušené podobě. Pro zvýšení transparentnosti předkládá žadatel odpovídající kapitolu části G Strukturovaného podání také pro komparátor nivolumab + ipilimumab, a to pouze tu část, která je odlišná od Strukturovaného podání pro komparátor pembrolizumab + lenvatinib.

Ústav k tomu uvádí, že vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Analýza nákladové efektivity“ tohoto dokumentu.

Dne **10. 4. 2025** oslovil Ústav ČOS za účelem poskytnutí stanoviska k otázce obvykle používaných terapeutických postupů hrazených z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci „první linie léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem (mRCC) s příznivou prognózou“.

Dne 22. 4. 2025 Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady, č. j. sukl146744/2025.

Dne 29. 4. 2025 obdržel Ústav odpověď ČOS na Ústavem položené otázky v žádosti o poskytnutí odborného stanoviska ze dne 10. 4. 2025 (založeno do spisu dne 30. 4. 2025 pod č. j. sukl162226/2025).

K tomu Ústav uvádí, že vzal stanovisko odborné společnosti na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 15. 5. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl184136/2025 podání účastníka Bristol, který uvádí, že v souvislosti s vyjádřením ČOS ze dne 15. 4. 2025 a se změnou doporučených postupů k léčbě zhoubných novotvarů ledviny trvá na požadovaných podmínkách úhrady ve znění dle usnesení ze dne 26. 1. 2024, a které je tudíž stále relevantní v rámci tohoto správního řízení pro danou indikaci, tj. léčba pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů v kombinaci s kabozantinibem.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání žadatele na vědomí.

Dne 30. 6. 2025 Ústav vydal čtvrtou hodnotící zprávu, č. j. sukl256194/2025 (dále jen „4HZ“), ve které navrhl léčivému přípravku OPDIVO s ohledem na neprokázání nákladové efektivity v posuzovaných indikacích zachovat posuzovaným léčivým přípravkům podmínky úhrady ve stávajícím znění (při zachování stávající výše úhrady) a žádost žadatele tak zamítnout. Ústav zároveň dne **30. 6. 2025** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl256200/2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne 4. 7. 2025 Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na dobu 20 dnů nebo do předložení vyjádření, že na dalším přerušení řízení netrvá a žádá, aby Ústav v řízení pokračoval.

Dne 7. 7. 2025 vydal Ústav pod č. j. sukl268411/2025 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení přerušil do doby předložení žádosti o pokračování v řízení, nejpozději do dne 2. 8. 2025.

Dne 31. 7. 2025 obdržel Ústav vyjádření účastníka VZP, č. j. sukl310550/2025, v němž informuje, že finalizuje jednání se žadatelem a žádá o stanovení lhůty v délce 30 dnů k provedení tohoto úkonu.

Dne 5. 8. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 3. 8. 2025 je v předmětném správním řízení pokračováno.

Dne 12. 8. 2025 Ústav vyzval účastníka Svaz k doložení sdělení, že zda mezi ním a žadatelem probíhají vzájemná jednání za účelem limitace nákladů na léčbu předmětnými léčivými přípravky, č. j. sukl322570/2025.

Dne 25. 8. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl339794/2025 podání účastníka Svaz potvrzující probíhající jednání se žadatelem.

Dne 27. 8. 2025 Ústav vydal sdělení č. j. sukl342503/2025, kterým poskytl účastníkům řízení lhůtu 30 dní na uzavření smluvních ujednání.

Dne 10. 9. 2025 Ústav pod č. j. sukl363356/2025 obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém sděluje, že uzavřený Dodatek č. 6 ke Smlouvě o dohodnuté ceně léčivého přípravku OPDIVO se vztahuje i na právě probíhající správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS173174/2023. Účastník Svaz rovněž předložil odkaz na Registr smluv.

Dne 16. 9. 2025 Ústav pod č. j. sukl373340/2025 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém sděluje, že s žadatelem uzavřel smluvní ujednání reflektující návrh finančního ujednání pro LP OPDIVO prezentovaný v předmětném správním řízení.

Dne 1. 10. 2025 Ústav pod č. j. sukl398458/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém zaslal odkaz na uzavřenou smlouvu s účastníkem VZP.

K tomu Ústav dodává, že bere výše uvedená podání účastníků řízení na vědomí a odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu („Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“).

Dne 17. 10. 2025 Ústav vydal pátou hodnotící zprávu, č. j. sukl424629/2025 (dále jen „5HZ“), ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl424642/2025 ze dne 17. 10. 2025. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne 20. 10. 2025 Ústav obdržel vyjádření žadatele č. j. sukl428972/2025, v němž se vzdal práva na vyjádření k 5HZ.

Dne 23. 10. 2025 se vzdal svého práva na vyjádření k 5HZ účastník VZP (č. j. sukl434020/2025).

Dne 24. 10. 2025 se vzdal svého práva na vyjádření k 5HZ účastník Svaz (č. j. sukl435678/2025).

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [cit. 10.4.2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Interaktivní analýzy. [cit. 11. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/?sec=analzy>.
3. Ústav zdravotnických informačních technologií. Novotvary 2019-2021.[cit. 28.3.2025]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--knihovna&id=372>.
4. Hsieh et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 9;3:17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9. PMID: 28276433; PMCID: PMC5936048.
5. Heng et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):141-8. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
6. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. Zhoubný novotvar ledviny. 1. 3. 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
7. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. Zhoubný novotvar ledviny. 1. 3. 2024. <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/23.pdf>.
8. Odborné stanovisko České onkologické společnosti ze dne 15. 4. 2025, které bylo založeno do spisu dne 30. 4. 2025 pod č.j. sukl162206/2025.
9. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. March 2025. Dostupné z: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2025-2.pdf>.
10. Powles et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1511-1519. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.014.
11. NCCN Guidelines, Kidney Cancer, Version 3.2025. Dostupné z: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
12. Choueiri et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.
13. Motzer et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Jul;23(7):888-898. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00290-X.

14. Burotto_Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. 2023 ASCO Genitourinary Cancer Symposium. Meeting Abstract.
15. Motzer et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779531; PMCID: PMC6716603.
16. Haanen et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. ESMO Open. 2023 Jun;8(3):101210. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101210. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37104931; PMCID: PMC10265611.
17. Lombardi et al. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2022 May;106:102377. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102377.
18. Niewada et al. Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma-A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. Front Pharmacol. 2023;13:1063178. doi:10.3389/fphar.2022.1063178.
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology; Complete ATC index 2023 [cit. 2023-11-08]. Dostupné z WWW: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>.
20. Podklady pro stanovení základní úhrady založené do spisu dne 22. 4. 2025 pod č.j. sukl146744/2025.

Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:

Charakteristika léčivého přípravku

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která se váže na receptor PD-1 (receptor programované buněčné smrti) na aktivovaných T-buňkách a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2 potlačuje cytotoxickou T-buněčnou aktivitu, proliferaci T-buněk a tvorbu cytokinů. Blokádou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2 dochází k reaktivaci T-buněk, včetně jejich protinádorové odpovědi.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je žádost o změnu výše a podmínek úhrady léčivých přípravků OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem v první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem s příznivou, střední nebo špatnou prognózou.

Navržená indikace odpovídá registrovaným indikacím LP OPDIVO dle SmPC¹.

LP OPDIVO mají stanovenou trvalou úhradu v řadě terapeutických indikací (metastatický melanom, renální karcinom, metastatický nemalobuněčný karcinom plic, skvamózní karcinom hlavy a krku a karcinom jícnu nebo gastroezofageální junkce, uroteliální karcinom). V těchto indikacích Ústav úhradu zachovává s odkazem na hodnocení v předchozích správních řízeních.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Karcinom ledviny (RCC, „renal cell carcinoma“) patří mezi 10 nejčastějších maligních nádorů. Incidence RCC v ČR představovala v roce 2021 28,9 pacientů/100 000 obyvatel, z toho 37,4/100 000 u mužů a 20,7/100 000 u žen². Prognóza 5letého přežití je uváděna 82,0 % u léčených a 73,7 % u všech pacientů (ÚZIS, <https://www.uzis.cz/>)³.

Mezi hlavní rizikové faktory RCC patří obezita, hypertenze a kouření. Zvýšený výskyt RCC je také pozorován u pacientů s chronickým selháním ledvin, u dialyzovaných pacientů, u pacientů po transplantaci ledvin a u diabetiků. Nejčastějším histologickým subtypem renálního karcinomu je světlóbuněčný karcinom (~80 %), méně časté subtypy jsou papilární (~15 %) nebo chromofobní (~5 %) karcinom. U ~30 % pacientů s RCC se vyvinou metastázy, které vyžadují systémovou léčbu⁴.

Prognóza onemocnění se stanovuje na základě přítomnosti rizikových faktorů dle prognostických kritérií (IMDC a MSKCC)⁵. Ve studii Heng et al. (2013)⁵ dosahoval medián celkového přežití u pacientů s příznivou prognózou 43,2 měsíců, zatímco u pacientů se střední prognózou 22,5 měsíců a u pacientů s nepříznivou prognózou 7,8 měsíců.

Postavení přípravku v managementu léčby

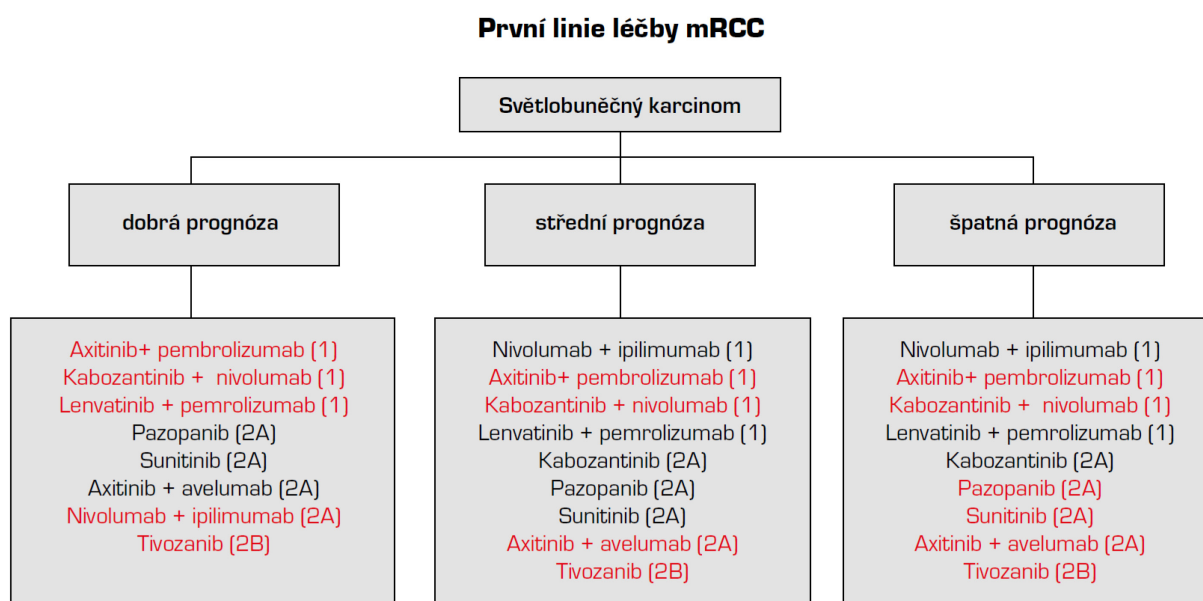
Léčba RCC se řídí rozsahem onemocnění. U lokalizovaných tumorů je základem chirurgická léčba, laparoskopická nefrektomie, laparoskopická nebo perkutánní kryoterapie či radiofrekvenční ablace.

V první linii systémové léčby metastazujícího světlobuněčného karcinomu ledviny (mRCC) je rozhodující prognóza pacienta, pro kterou je zaveden skórovací systém dle MSKCC („Memorial Sloan Kettering Cancer Center“) nebo dle IMDC („International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium“)⁵.

i) *Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS)⁶*

V požadované indikaci 1. linie léčby mRCC je ve všech prognostických skupinách preferovanou léčbou kombinace inhibitorů tyrozin kinázy (TKI) a check-point inhibitorů: axitinib+pembrolizumab, **kabozantinib+nivolumab** a lenvatinib+pembrolizumab (vše v kategorii 1).

Kombinace axitinib+avelumab je doporučována pouze u pacientů s dobrou prognózou (kategorie 2A). Kombinace imunoterapie nivolumab+ipilimumab je preferovaná ve skupině se střední a špatnou prognózou (kategorie 1). Monoterapie TKI představuje léčebnou možnost pro pacienty s dobrou prognózou (pazopanib a sunitinib: kategorie 2A) či pro pacienty se střední a špatnou prognózou nevhodné k imunoterapii (kabozantinib, pazopanib a sunitinib).

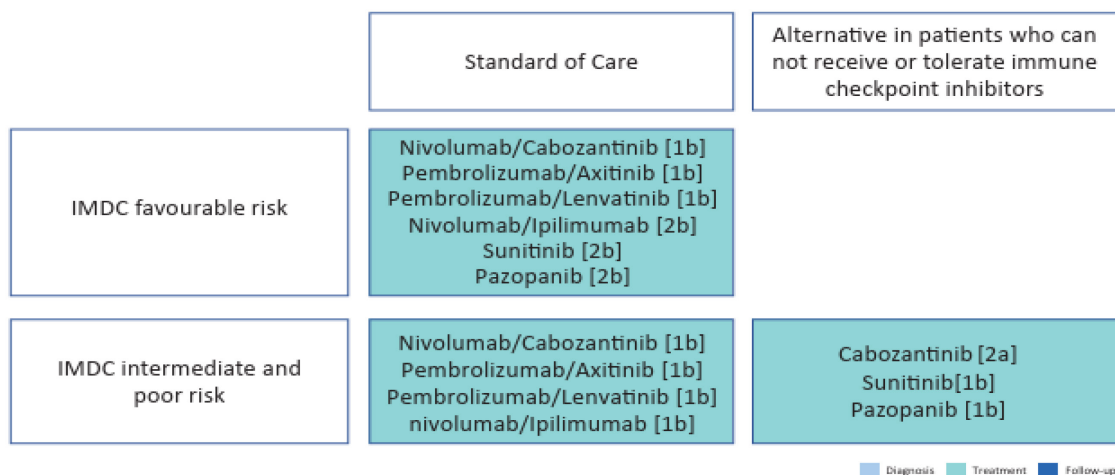


Obrázek 2. Algoritmus léčby 1. linie mRCC dle Modré knihy.

U pacientů s dobrou prognózou došlo oproti předchozím doporučením (Modrá kniha 2024⁷) ke změně přístupu k monoterapiím pazopanibem a sunitinibem, kdy u těchto intervencí již není explicitně doporučeno (narozdíl od střední a špatné prognózy) použití až v případech kontraindikace či nevhodnosti imunoterapie. Česká onkologická společnost (ČOS) ve svém stanovisku ze dne 15. 4. 2025⁸ však uvedla, že režimy s imunoterapií nepovažuje za srovnatelné s režimy založenými na monoterapii tyrozinkinázovým inhibitorem. Imunoterapie (v současné době pouze axitinib+avelumab) je dle ČOS doporučena a používána u specifické skupiny pacientů: mladší pacienti (cca do 60 let neb v odpovídajícím věku biologickém), v dobrém celkovém stavu (performance status ECOG 0-1), kteří mají sice dobrou prognózu dle kritérií IMDC, přesto jsou riziková (neboť prognostická kritéria nepodchytí všechny rizikové situace) – například nemocní s rozsáhlým orgánovým postižením, s kostními metastázami či sarkomatoidní variantou nádoru.

ii) *The European Association of Urology 2025 (EAU)⁹*

EAU uvádí jako standard léčby u pacientů s mRCC ve všech prognostických skupinách kombinace imunoterapie a TKI, včetně kombinace **nivolumabu s kabozantinibem** (doporučení 1b). U všech skupin je dle recentní verze možné využít rovněž kombinovanou léčbu imunoterapie (nivolumab+ipilimumab). Kabozantinib, sunitinib a pazopanib v monoterapii jsou uvedeny jako alternativní možnost léčby pro pacienty, kteří nejsou vhodní pro imunoterapii. Sunitinib a pazopanib je možné s nižší mírou doporučení (2b) použít rovněž v 1. linii léčby u pacientů s dobrou prognózou.



IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

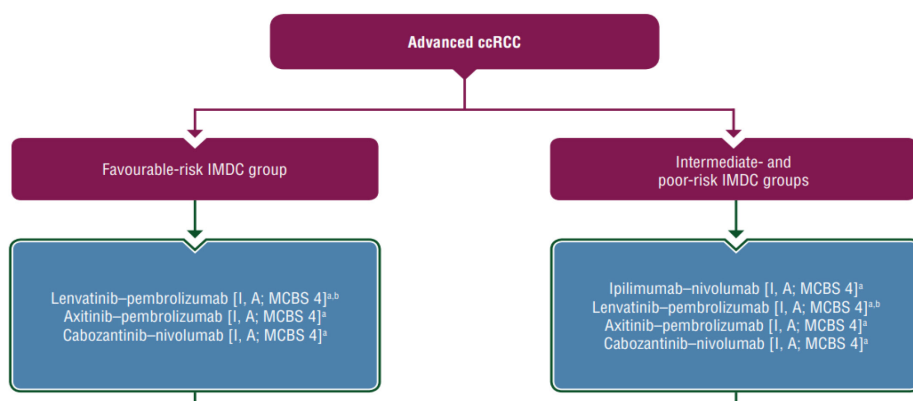
*pazopanib for intermediate-risk disease only.

[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.

[2a] = based on a well-designed study without randomisation, or a subgroup analysis of a randomised controlled trial.

iii) European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁰

ESMO uvádí v 1. linii léčby mRCC ve všech prognostických skupinách kombinace imunoterapie a TKI, včetně kombinace nivolumabu s kabozantinibem (v kategorii [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skóre: 4] z 5 možných).



Obrázek 3. Algoritmus 1. linie léčby mRCC dle ESMO.

iv) National Comprehensive Cancer Network 2025 (NCCN)¹¹

Dle aktuálního doporučení NCCN (3.2025) jsou jako preferované režimy v 1. linii systémové léčby mRCC uváděny ve všech rizikových kategoriích kombinace TKI s check-point inhibitory, včetně kombinace kabozantinib+nivolumab (v kategorii 1).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR STAGE IV (M1 OR UNRESECTABLE T4, M0) OR RELAPSED DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	- Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) - Cabozantinib + nivolumab^{b,c} (category 1) - Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) - Ipilimumab + nivolumab^{b,d}	- Axitinib + avelumab^b - Cabozantinib (category 2B) - Pazopanib - Sunitinib	- Active surveillance^{1,2,3} - Axitinib (category 2B)
Poor/intermediate ^a	- Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) - Cabozantinib + nivolumab^{b,c} (category 1) - Ipilimumab + nivolumab^{b,d} (category 1) - Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) - Cabozantinib	- Axitinib + avelumab^b - Pazopanib - Sunitinib	Axitinib (category 2B)

Obrázek 4. Léčebný algoritmus pokročilého mRCC dle NCCN.

Závěr ústavu:

Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem je doporučován ČOS (Modrá kniha) i zahraničními odbornými společnostmi (EAU⁹, ESMO¹⁰, NCCN¹¹) jako jedna z preferovaných možností léčby v 1. linii mRCC u pacientů ve všech prognostických skupinách.

Identifikace relevantních komparátorů

V léčbě mRCC s příznivou prognózou považuje Ústav za relevantní komparátor kombinaci **axitinib + avelumab**. Další možné komparátory, monoterapie sunitinibem nebo pazopanibem nejsou relevantní, neboť žadatel navrhuje úhradu pro pacienty, kteří jsou indikováni (s ohledem na stav a komorbiditu) k léčbě inhibitory kontrolních bodů.

V léčbě mRCC se střední a nepříznivou prognózou považuje Ústav za relevantní komparátory kombinace **nivolumab+ipilimumab** a **pembrolizumab+lenvatinib**. TKI v monoterapii (kabozantinib, pazopanib, sunitinib) Ústav nepovažuje za relevantní komparátory, neboť jak vyplývá z doporučených postupů, preferovaným režimem v 1. linii mRCC je imunoterapie v kombinační léčbě. Léčba TKI v monoterapii je indikovaná v případě kontraindikace či nevhodnosti imunoterapie.

Ostatní kombinační režimy uvedené v doporučených postupech nemají aktuálně stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost nivolumabu byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CheckMate 9ER)^{12,13} v léčbě 1. linie pokročilého/metastazujícího RCC v kombinaci s kabozantinibem (Nivo+Kabo).

Celkově bylo randomizováno 651 pacientů (1:1), kteří dostávali buď nivolumab v dávce 240 mg (n = 323) podávaný intravenózně každé 2 týdny v kombinaci s kabozantinibem v dávce 40 mg jednou denně perorálně nebo sunitinib (n = 328) v dávce 50 mg denně, podávaný perorálně po dobu 4 týdnů s následnými 2 týdny bez podávání. Léčba pokračovala do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, nivolumab byl podáván po dobu maximálně 24 měsíců.

Pacienti byli stratifikováni podle prognostického skóre IMDC (příznivé vs. střední vs. špatné), exprese nádoru PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$) a geografického regionu (Evropa a USA vs. zbytek světa).

Primární cílový parametr bylo přežití bez progresu (PFS) definované podle RECIST 1.1, hodnocené BICR („Blinded Independent Central Review“). Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS), objektivní odpověď (ORR) podle BICR a bezpečnost.

Tabulka 1. Charakteristiky pacientů ve studii CheckMate 9ER.

	Nivolumab plus cabozantinib group (n=323)	Sunitinib group (n=328)
Age, years	62 (55–69)	61 (53–67)
Sex		
Male	249 (77%)	232 (71%)
Female	74 (23%)	96 (29%)
Race		
White	267 (83%)	266 (81%)
Black or African American	1 (<1%)	4 (1%)
Asian	26 (8%)	25 (8%)
Other or not reported*	29 (9%)	33 (10%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	38 (12%)	39 (12%)
Not Hispanic or Latino	149 (46%)	151 (46%)
Not reported	136 (42%)	138 (42%)
Karnofsky performance status†		
<90%	66 (20%)	85 (26%)
90–100%	257 (80%)	241 (73%)
Not reported	0	2 (<1%)

IMDC prognostic score		
Favourable (0)	74 (23%)	72 (22%)
Intermediate (1–2)	188 (58%)	188 (57%)
Poor (3–6)	61 (19%)	68 (21%)
Geographical region		
Europe or USA	158 (49%)	161 (49%)
Rest of the world	165 (51%)	167 (51%)
Tumour PD-L1 expression		
$\geq 1\%$	83 (26%)	83 (25%)
<1% or indeterminate	240 (74%)	245 (75%)
Not reported	0	0
Number of organ sites with target or non-target lesions‡		
1	63 (20%)	69 (21%)
≥ 2	259 (80%)	256 (78%)
Not reported	1 (<1%)	3 (<1%)

Výsledky

V primární analýze studie CheckMate 9ER¹² (medián sledování 18,1 měsíce) byl prokázán statisticky významný přínos Nivo+Kabo vs. sunitinib v ITT populaci v parametrech PFS (HR 0,51 [95% CI; 0,41-0,64; P<0,001]), OS (HR 0,60 [98,89% CI; 0,40-0,89; P = 0,001]) a ORR (55,7 % [95% CI; 50,1-61,2] vs. 27,1 % [95% CI; 22,4-32,3]; P<0,001).

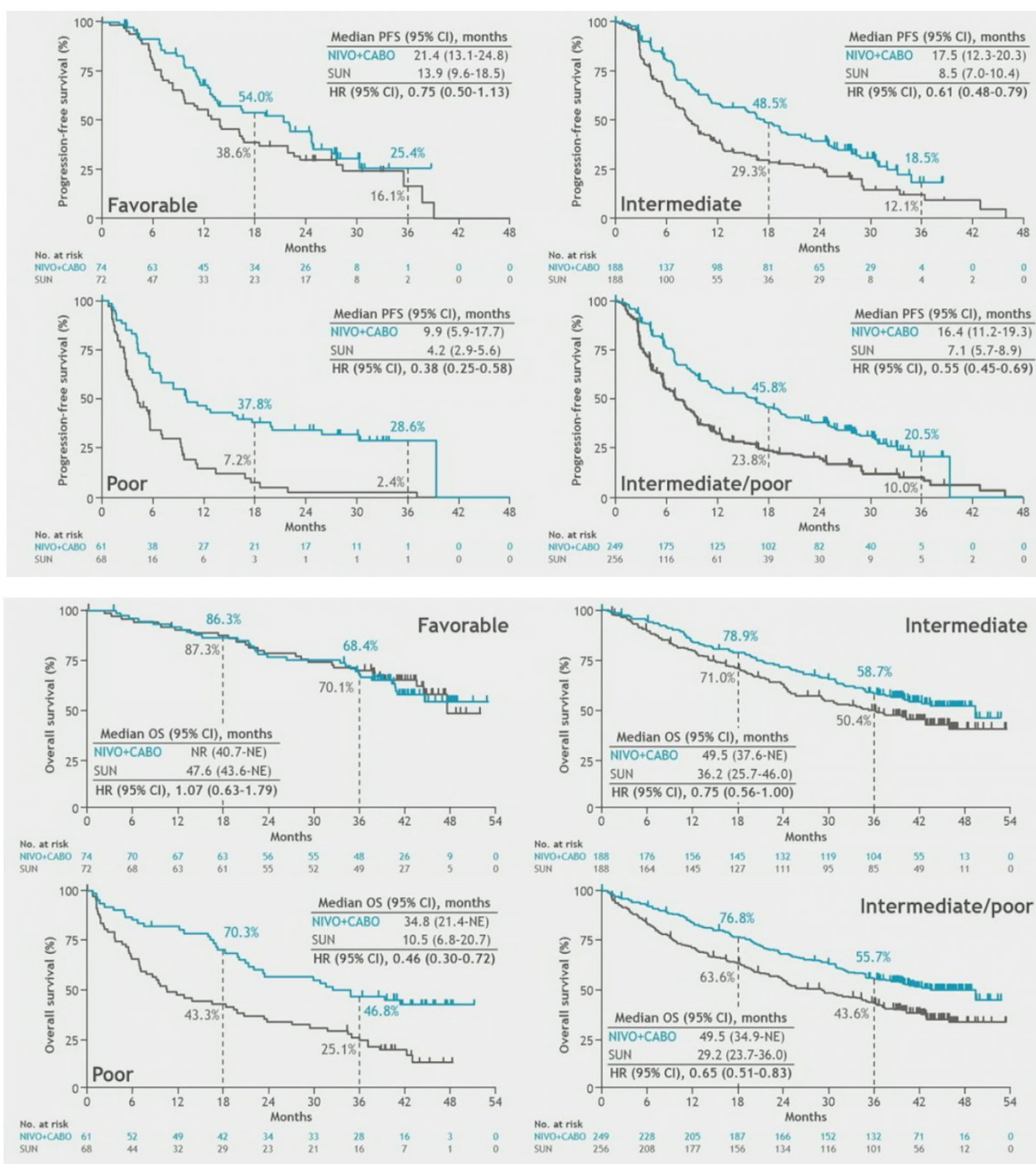
Výsledky aktualizovaných analýz s mediánem sledování 33 měsíců¹³ a 44 měsíců¹⁴ korespondují s primární analýzou (Tabulka 1).

Aktualizovaná analýza CheckMate 9ER s délkou sledování 44 měsíců¹⁴ uvádí výsledky post-hoc analýzy v rámci rizikových skupin dle IMDC, přičemž signifikantní benefit léčby Nivo+Kabo vs. sunitinib byl nalezen v parametrech PFS a OS pro podskupiny pacientů se středním a vysokým rizikem.

Pro podskupinu pacientů s příznivou prognózou benefit Nivo+Kabo oproti sunitinibu signifikantní nebyl, a to v obou parametrech PFS (HR 0,72 [0,49-1,05]) i OS (HR 1,07 [0,63-1,79]) (Obr. 5).

	FAV N+C; n = 74 S; n = 72		INT N+C; n = 188 S; n = 188		Poor N+C; n = 61 S; n = 68		I/P N+C; n = 249 S; n = 256	
mPFS (95% CI), mo	21.4	13.9	16.6	8.7	9.9	4.2	15.6	7.1
	(13.1–24.7)	(9.6–16.7)	(11.9–20.0)	(7.0–10.4)	(5.9–17.7)	(2.9–5.6)	(11.2–19.2)	(5.7–8.9)
PFS HR (95% CI)	0.72	–	0.63	–	0.37	–	0.56	–
	(0.49–1.05)		(0.49–0.80)		(0.24–0.57)		(0.46–0.69)	
mOS (95% CI), mo	NR	47.6	49.5	36.2	34.8	10.5	49.5	29.2
	(40.7–NE)	(43.6–NE)	(37.6–NE)	(25.7–46.0)	(21.4–NE)	(6.8–20.7)	(34.9–NE)	(23.7–36.0)
OS HR (95% CI)	1.07	–	0.75	–	0.46	–	0.65	–
	(0.63–1.79)		(0.56–1.0)		(0.30–0.72)		(0.51–0.83)	
ORR (95% CI), %	68	46	56	28	41	10	53	23
	(56–78)	(34–58)	(49–64)	(21–35)	(29–54)	(4–20)	(46–59)	(18–29)
CR, %	16	10	15	4	5	1	12	4

FAV, favorable; INT, intermediate; I/P, intermediate/poor; m, median; NE, not estimable; NR, not reached.



Obrázek 5. Výsledky aktualizované analýzy studie CheckMate 9ER v rámci rizikových podskupin.

Bezpečnost

Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) i závažných NÚ souvisejících s léčbou stupně 3-4 byl častější v rameni s Nivo+Kabo vs. sunitinib, a to u 65 % vs. 54 % pacientů, resp. u 22 % vs. 10 %. Nejčastějšími NÚ souvisejícími s léčbou stupně 3-4 byla hypertenze (13 % vs. 12 %), palmárně-plantární erytrodysestie (8 % vs. 8 %) a průjem (7 % vs. 5 %). Ke snížení dávek kabozantinibu došlo u 61 % pacientů léčených Nivo+Kabo a u 54 % pacientů léčených sunitinibem.

Imunitně podmíněné NÚ stupně ≥ 3 u pacientů léčených nivolumabem zahrnovaly zvýšení alaninaminotransferázy (3 %), průjem (3 %) a hepatotoxicitu (2 %).

Nepřímé srovnání

Pro subpopulaci pacientů s příznivou prognózou předložil žadatel nepřímé srovnání Nivo+Kabo vůči komparátoru avelumab+axitinib (Ave+Axi) pomocí Bucherovy metody, na základě výsledků randomizovaných studií fáze 3 CheckMate 9ER¹⁴ (Nivo+Kabo vs. sunitinib) a Javelin (Ave+Axi vs. sunitinib)^{15,16}.

Do studie Javelin byli zařazeni pacienti s neléčeným pokročilým nebo metastazujícím RCC. Randomizace byla stratifikována podle ECOG (0 vs. 1) a geografického regionu (US vs. Kanada a záp. Evropa vs. zbytek světa). Primární nezávislé cílové parametry byly PFS a OS u pacientů s PD-L1 pozitivními nádory. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo PFS v ITT populaci; další koncové body zahrnovaly ORR a bezpečnost.

Vstupní charakteristiky pacientů byly pro obě studie obdobné, kromě podílu pacientů s PD-L1 ≥ 1 %, který byl vyšší ve studii Javelin (61 %) oproti studii CheckMate 9ER (26 %). Z výsledků studie Javelin¹⁴ vyplývá, že parametry PFS a OS se v podskupině pacientů s PD-L1 ≥ 1 % (HR PFS: 0,63 (0,51-0,77), HR OS: (0,82 (0,63-1,06)) významně neliší od výsledků pro celkovou populaci (HR PFS: 0,67 (0,57-0,79), HR OS: (0,79 (0,64-0,97))). Lze proto očekávat, že míra exprese PD-L1 nemá významný vliv na komparativní účinnost Ave+Axi vs. sunitinib a neovlivní výsledek nepřímého srovnání.

Tabulka 1. Srovnání charakteristik pacientů a výsledků studií CheckMate 9ER¹² a Javelin¹⁴.

	CheckMate 9ER		Javelin	
	Nivo+Kabo (n=323)	sunitinib (n=328)	Ave+Axi (n=442)	Sunitinib (n=444)
Charakteristiky pacientů:				
Věk (medián, roky)	62 (29–90)	61 (28–86)	62 (29–83)	61 (27–88)
Podíl mužů (%)	77,1	70,7	71,5	77,5
IMDC prognostické skóre míry rizika (%)				
Příznivé	22,9	22,0	21,3	21,6
Střední	58,2	57,3	61,3	62,2
Vysoké	18,9	20,7	16,3	16,1
Geografický region:				
US	-	-	29,0	29,3
US nebo Evropa	48,9	49,1	-	-
Kanada a záp. Evropa	-	-	29,0	28,8
Zbytek světa	51,1	50,9	42,1	41,9
PD-L1 expression (%)				
$\geq 1\%$	25,7	25,3	61	65
$<1\%$ nebo nedefinováno	74,3	74,7	39	35
Předchozí nefrektomie	68,7	71,0	79,6	80,0
Výsledky aktualizovaných studií:				
Délka sledování (medián, měs.)	44		34	
Medián PFS (měs., 95 % CI) dle BIRC, ITT populace	16,6 (12,8; 19,8)	8,4 (7,0; 9,7)	13,9 (11,1; 16,6)	8,5 (8,2; 9,7)
HR PFS (95 % CI), ITT populace	0,58 (0,48; 0,71)		0,67 (0,57; 0,79), P < 0,0001	
Medián PFS (měs., 95 % CI) dle BIRC, příznivá prognóza dle IMDC	21,4 (13,1; 24,8)	13,9 (9,6; 18,5)	20,7 (16,6; 26,3)	13,8 (11,1; 23,5)
HR PFS (měs., 95 % CI), příznivá prognóza dle IMDC	0,75 (0,50; 1,13)		0,71 (0,49; 1,02), P = 0,0298	
Medián OS (měsíce, 95 % CI), ITT populace	49,5 (40,3; NE)	35,5 (29,2; 42,3)	NR (42,2; NE)	37,8 (31,4; NE)
HR OS (95 % CI), ITT populace	0,70 (0,56; 0,87)		0,79 (0,64; 0,97), P = 0,0116	

Medián OS, příznivá prognóza dle IMDC	NR (40,7; NE)	47,6 (43,6; NE)	NE (NE; NE)	NE (39,8; NE)
HR OS (měs., 95 % CI), příznivá prognóza dle IMDC	1,07 (0,63; 1,79)		0,66 (0,36; 1,22), P = 0,0920	
Počet objektivních odpovědí (ORR), (%; 95% CI), ITT populace	55,7 (50; 61)	28,4 (24; 34)	59,3 (54,5; 63,9)	31,8 (27,4; 36,3)
Počet úplných odpovědí (CR), (%),ITT populace	12,4	5,2	4,8	3,2
Počet částečných odpovědí (PR), n (%),ITT populace	43,3	23,2	54,5	28,6
Medián délky trvání odpovědi (měs.), ITT populace	23,1 (20,2; 27,9)	15,2 (9,2; 20,9)	19,4 (15,2; 22,3)	14,5 (8,8; 17,1)
ORR, (%; 95% CI) příznivá prognóza dle IMDC	68 (56; 78)	46 (34; 56)	75,5 (65,6;83,8)	45,8 (35,6;56,3)
Bezpečnost:				
TEAE ≥3 (%)	83	75	81	77
Průjem ≥3 (%)	9	5	10	3
Hypertenze ≥3 (%)	15	13	29	19
Únava ≥3 (%)	3	6	4	4
palmárně-plantární erytrodysestezie ≥3 (%)	8	8	7	4
Zvýšení ALT	6	3	7	3

NR: nedosaženo, NE: nehodnoceno

Na základě výzvy k součinnosti (ze dne 2. 10. 2023) doplnil žadatel nepřímé Bucherovo srovnání dle aktualizovaných dat prodloužených studií CheckMate 9ER¹⁴ a Javelin¹⁴ pro subpopulaci s příznivou prognózou. Žadatel dále předložil síťovou meta-analýzu Lombardi et al. (2022)¹⁷, která rovněž dokládá srovnatelnou účinnost Nivo+Kabo vs. Ave+Axi v parametrech PFS, OS, ORR a NÚ stupně ≥3 pro ITT populaci.

Tabulka 2. Bucherovo srovnání aktualizovaných dat studií CheckMate 9ER a Javelin.

Parametr (ITT populace)	PFS: HR (95 %; IS)	OS: HR (95 %; IS)
Nivo+Kabo/sunitinib	0,58 (0,48; 0,71)	0,70 (0,56; 0,87)
Ave+Axi/sunitinib	0,67 (0,57; 0,79)	0,79 (0,64; 0,97)
Nivo+Kabo/Ave+Axi	0,87 (0,67-1,12)	0,88 (0,65-1,2)

Parametr (příznivá prognóza dle IMDC)	PFS: HR (95 %; IS)	OS: HR (95 %; IS)
Nivo+Kabo/sunitinib	0,75 (0,50; 1,13)	1,07 (0,63; 1,79)
Ave+Axi/sunitinib	0,71 (0,49; 1,02)	0,66 (0,36; 1,22)
Nivo+Kabo/Ave+Axi	<u>1,06 (0,61-1,83)</u>	<u>1,62 (0,73-3,62)</u>

Nepřímé Bucherovo srovnání Nivo+Kabo vs. Ave+Axi ukazuje, že v subpopulaci pacientů s příznivou prognózou má kombinace Nivo+Kabo numericky vyšší riziko úmrtí, nicméně rozdíl není statisticky významný a obě intervence lze považovat za srovnatelně účinné v ITT populaci i v populaci pacientů s příznivou prognózou. Srovnatelnou účinnost Nivo+Kabo vs. Ave+Axi v parametrech PFS, OS, ORR a NÚ stupně ≥3 pro ITT populaci dokládá rovněž síťová meta-analýza Lombardi et al. (2022)¹⁷.

Pro subpopulaci pacientů se středním a vysokým rizikem předložil žadatel nepřímé srovnání Nivo+Kabo s komparátory pembrolizumab+lenvatinib (Pembro+Lenva) a nivolumab+ipilimumab (Nivo+Ipi) v publikované síťové meta-analýze (NMA) Niewada et al. (2023)¹⁸, která srovnávala výsledky randomizovaných studií fáze 3: CheckMate 9ER¹⁴ (Nivo+Kabo vs. sunitinib s aktualizovanými daty s mediánem follow-up 32,9 měsíců), CLEAR (Pembro+Lenva vs. sunitinib) a CheckMate 214 (Nivo+Ipi vs. sunitinib).

Na základě NMA analýzy se účinnost Nivo+Kabo pro cílovou subpopulaci pacientů se středním a vysokým rizikem v parametrech PFS a OS statisticky významně neliší od účinnosti komparátorové terapie Pembro+Lenva a Nivo+Ipi a tyto intervence lze proto považovat za srovnatelně účinné (Obr. 6).

TABLE 7 Hazard ratios (HR) for progression-free survival in the population with an intermediate/poor prognosis.

		Intervention [HR (95% CI)]				
		CAB + NIV	AXY + PEM	LEN + PEM	NIV + IPI	SUN
Comparator	CAB + NIV		1.48 (0.75; 2.31)	0.80 (0.39; 1.26)	1.61 (0.83; 2.50)	2.19 (1.19; 3.35)
	AXY + PEM	0.73 (0.38; 1.14)		0.54 (0.38; 0.73)	1.10 (0.82; 1.39)	1.50 (1.22; 1.79)
	LEN + PEM	1.37 (0.67; 2.18)	1.89 (1.32; 2.53)		2.06 (1.43; 2.71)	2.80 (2.09; 3.54)
	NIV + IPI	0.67 (0.35; 1.04)	0.93 (0.69; 1.17)	0.50 (0.35; 0.66)		1.38 (1.13; 1.62)
	SUN	0.49 (0.26; 0.74)	0.67 (0.55; 0.81)	0.36 (0.27; 0.46)	0.73 (0.60; 0.86)	

The values in each cell represent the relative treatment effect for the intervention on the top when compared to the intervention on the left. Green suggests a relative treatment benefit (light green a nonsignificant benefit, and dark green a significant benefit). Red suggests a relative treatment harm (light red a nonsignificant harm, and dark red a significant harm).AXY, axitinib; CAB, cabozantinib; IPI, ipilimumab; LEN, lenvatinib; NIV, nivolumab; PEM, pembrolizumab; SUN, sunitinib

TABLE 3 Hazard ratios (HR) for overall survival in the population with an intermediate/poor prognosis.

		Intervention [HR (95% CI)]				
		CAB + NIV	AXY + PEM	LEN + PEM	NIV + IPI	SUN
Comparator	CAB + NIV		1.05 (0.61; 1.54)	0.95 (0.51; 1.46)	1.11 (0.66; 1.61)	1.62 (1.01; 2.29)
	AXY + PEM	1.01 (0.59; 1.49)		0.92 (0.58; 1.29)	1.07 (0.78; 1.37)	1.57 (1.23; 1.91)
	LEN + PEM	1.12 (0.60; 1.73)	1.13 (0.71; 1.57)		1.19 (0.79; 1.65)	1.75 (1.21; 2.32)
	NIV + IPI	0.95 (0.56; 1.37)	0.95 (0.70; 1.22)	0.87 (0.57; 1.19)		1.48 (1.24; 1.73)
	SUN	0.64 (0.40; 0.90)	0.64 (0.51; 0.79)	0.59 (0.41; 0.79)	0.68 (0.57; 0.80)	

The values in each cell represent the relative treatment effect for the intervention on the top when compared to the intervention on the left. Green suggests a relative treatment benefit (light green a nonsignificant benefit, and dark green a significant benefit). Red suggests a relative treatment harm (light red a nonsignificant harm, and dark red a significant harm).AXY, axitinib; CAB, cabozantinib; IPI, ipilimumab; LEN, lenvatinib; NIV, nivolumab; PEM, pembrolizumab; SUN, sunitinib

Obrázek 6. HR párové analýzy pro PFS a OS u subpopulace se střední a špatnou prognózou (Niewada et al.).

Závěr:

Na základě nepřímých srovnání (Bucherova metoda, NMA) lze léčbu kombinací Nivo+Kabo považovat za srovnatelně účinnou s komparátorem Ave+Axi pro subpopulaci pacientů s příznivou prognózou a s komparátory Pembro+Lenva a Nivo+Ipi pro subpopulaci pacientů se střední a špatnou prognózou. Výskyt NÚ byl u všech intervencí obdobný.

Údaje z klinické praxe

Nejsou k dispozici.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací, které by znemožňovaly přiznání úhrady.

Posouzení inovativnosti

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětných přípravků jakožto vysoce inovativních, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti dle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba maligního melanomu.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení posuzovaných léčivých přípravků Ústav konstatuje, že přípravky svými vlastnostmi odpovídají skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab, a proto posuzované léčivé přípravky do této skupiny zařazuje.

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele:

17,1429 mg

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky nivolumab byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC¹. ODTD byla stanovena v referenční indikaci léčba maligního melanomu uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) nivolumabu nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO)¹⁹ stanovena.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹⁹	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
nivolumab	L01FF01	17,1429 mg	cyklicky	nestanovena	240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny

Podle SmPC přípravku OPDIVO je dávkování buď 240 mg nivolumabu každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu každé 4 týdny.

Doporučené dávkování dle SmPC¹ odpovídá dávkování použitému v registrační studii¹² (240 mg každé 2 týdny) a doporučeným postupům (Modrá kniha⁶).

Na základě výše uvedeného Ústav stanovuje ODTD ve výši 17,1429 mg, frekvence dávkování cyklicky.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. Bonifikace

Návrh žadatele

Žadatel neuvádí.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb., nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka nivolumab je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 117 – cytostatika – monoklonální protilátky přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Změna maximální ceny není předmětem tohoto řízení.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada²⁰

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky

zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML a je **ve výši 4 070,7898 Kč za ODTD**.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2025 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku nivolumab i pro síly mimo interval, protože jde o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2025.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
nivolumab	17,1429 mg	OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML	23 746,21436908 Kč	5,83331875	Nizozemsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **nivolumab** (ODTD 17,1429 mg)

Frekvence dávkování: cyklicky

Interval: od 8,5715 mg do 34,2858 mg

17,1429 mg (ODTD)	4 070,7898 Kč (23 746,21436908 Kč/5,83331875)
40 mg	9 498,4858 Kč (4 070,7898 Kč/17,1429*40)
100 mg	23 746,2145 Kč (4 070,7898 Kč/17,1429*100)
120 mg	28 495,4574 Kč (4 070,7898 Kč/17,1429*120)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval, jelikož se jedná o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 4,47 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v České republice a v Řecku.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka nivolumab je zařazena do skupiny číslo 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika – monoklonální protilátky).

Úhrada za balení posuzovaných přípravků byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Informativní přepočítání na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	9 073,04	9 498,49	10 749,42
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML	22 682,60	23 746,21	26 873,56

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je provedeno dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 3. 11. 2023 a 22. 3. 2024 Ústav obdržel odpovědi žadatele na výzvu k součinnosti (č. j. sukl265449/2023, sukl71967/2024 a sukl74403/2024). Dne 25. 1. 2024 Ústav obdržel žádost žadatele o změnu obsahu podání s farmakoekonomickými analýzami pro střední nebo špatnou prognózu pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu (č. j. sukl21540/2024). Dne 7. 8. 2024 Ústav obdržel vyjádření žadatele k 2HZ (č. j. sukl196528/2024 a sukl196652/2024). Dne 9. 10. 2024 Ústav obdržel odpověď žadatele na výzvu k součinnosti (č. j. sukl260561/2024). Dne 14. 2. 2025 Ústav obdržel reakci žadatele na 3HZ (č. j. sukl58131/2025). Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktualizovaným farmakoekonomickým analýzám.

Analýza nákladové efektivity (příznivá prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu)

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání s komparátorem kombinace avelumab + axitinib v indikaci pokročilý/metastazující renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů s příznivou prognózou, byla použita analýza typu *cost-minimization* (CMA). Použit byl celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie CheckMate 9ER, Motzer et al., 2022¹¹. Účinnost za horizontem klinické studie byla pro PFS extrapolována pomocí log-normální funkce.

Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a terapii následných linií. Zdrojem pro určení nákladů byla platná legislativa, studie CheckMate 9ER¹¹, studie Javelin^{13,14} a správní řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO). Náklady na hodnocený přípravek představovaly 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml (dle návrhu žadatele).

V žadatelem představeném základním scénáři představuje hodnocená intervence ve srovnání s kombinací avelumab + axitinib navýšení nákladů o 485 322 Kč na jednoho pacienta. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Extrapolovaná křivka PFS

Ve strukturovaném podání žadatel k modelaci nákladů v čase využil extrapolovanou křivku PFS z ramene nivolumab + kabozantinib ze studie CheckMate 9ER¹¹, která zahrnovala data celé ITT populace bez ohledu na prognózu. Jelikož se hodnocení vztahuje pouze pro pacienty s příznivou prognózou, přičemž křivka těchto pacientů ve studii vykazovala pozvolnější průběh, požadoval Ústav ve výzvě k součinnosti, aby byla v základním scénáři využita křivka PFS zahrnující pouze pacienty s příznivou prognózou. Tomuto požadavku žadatel vyhověl a v odpovědi na výzvu k součinnosti předložil aktualizovaný popis extrapolace této křivky spolu s hodnotami informačních kritérií AIC/BIC a grafů zobrazujících jednotlivé způsoby proložení křivky. Ústav žadatelův způsob extrapolace akceptuje.

Farmaceutické náklady

V odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) žadatel předložil aktualizované výsledky analýzy se zohledněním farmaceutických nákladů dle aktuálně platných výší úhrad uvedených v Seznamu cen a úhrad. Pro LP CABOMETYX 30X40MG v kombinaci s LP OPDIVO uvažoval náklady ve výši 124 306,24 Kč. Ústav doplňuje, že žadatel farmaceutické náklady na kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii odvodil jakožto průměr tří cen LP CABOMETYX pocházejících z registru smluv (87 040,06 Kč/balení LP CABOMETYX 30X40MG). Ústav však v základním scénáři považuje za relevantní náklady odpovídající výši úhrady dle platného Seznamu cen a úhrad (124 306,24 Kč). Jelikož jsou však náklady na kabozantinib v následné linii generovány pouze v rameni komparátoru, v případě kalkulace s nižšími náklady by došlo ke snížení celkových nákladů na komparátor (vede ke zvýšení celkového inkrementu nákladů). Tato skutečnost je dle Ústavu konzervativní, a proto Ústav žadatelem uvažované náklady na kabozantinib v následné linii akceptuje. Ústav pro úplnost uvádí, že v paralelně běžícím správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 činí navrhovaná úhrada 100 118,82 Kč.

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na komparátor (kombinace LP BAVENCIO + LP INLYTA) a kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii jsou ovlivněny cenovými ujednáními uzavřenými s plátcí v rámci správních řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 a SUKLS29313/2019, a proto uvažované náklady v základním scénáři nelze považovat za relevantní.

Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) předložil upravenou dekrementální analýzu, zohledňující různé výše slev na LP BAVENCIO a LP INLYTA. Ústav předložené scénáře posoudil ve vztahu k nákladům na komparátor jemu známým z úřední činnosti. Z důvodu zachování obchodního tajemství se ke konkrétním hodnotám nevyjadřuje.

Následná léčba

V odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 3. 11. 2023 a 22. 3. 2024 (č. j. sukl265449/2023 a sukl71967/2024) žadatel dobu na léčbě převzal ze správního řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO). V tomto správním řízení sice doba na následné léčbě pocházela od pacientů bez ohledu na prognózu, nicméně byla zde pro populaci pacientů s příznivou prognózou akceptována. Jelikož účinnost hodnocené intervence v předmětném správním řízení (nivolumab + kabozantinib) a v odkazovaném správním řízení (avelumab + axitinib) byla Ústavem zhodnocena jako srovnatelná, Ústav takto odvozenou dobu na následné léčbě akceptuje.

Ve výzvě k součinnosti ze dne 2. 10. 2023 (č. j. sukl235408/2023) dále Ústav žádal o úpravu skladby následné léčby tak, aby odpovídala aktuálně platným podmínkám úhrady v České republice. Žadatel tomuto požadavku vyhověl a skladbu následné léčby upravil.

Prezentace výsledku

Žadatel ve výsledcích analýzy prezentoval farmaceutické náklady na hodnocenou intervenci pro obě léčivé látky (nivolumab + kabozantinib) dohromady, a stejně tak i pro komparátor (avelumab + axitinib). V odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 22. 3. 2024 (č. j. sukl71967/2024) však na požadavek Ústavu předložil farmaceutické náklady ve výsledkové části zvlášť pro každou léčivou látku, tedy zvlášť pro nivolumab, zvlášť pro kabozantinib, zvlášť pro avelumab a zvlášť pro axitinib. V odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) uvedl i samostatné farmaceutické náklady pro kabozantinib, everolimus a sunitinib v následné léčbě. Ústav tuto formu prezentace výsledků akceptuje.

Výsledky analýzy

Níže Ústav uvádí výsledek analýzy nákladové efektivity předložený žadatelem dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024).

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	Rozdíl nákladů
Nivolumab + kabozantinib	6 025 113 Kč	-
Avelumab + axitinib	5 539 791 Kč	485 322 Kč

Základní scénář nepovažuje Ústav za relevantní z důvodu existence finančních ujednání na komparátor (kombinace LP BAVENCIO + LP INLYTA) a kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii. **Uvažované náklady na komparátor, následnou linii ani výsledek základního scénáře proto nelze považovat za relevantní.**

Ústav na základě dekrementální analýzy a celkových farmaceutických nákladů v jednotlivých ramenech odvodil výsledek scénáře zohledňujícího náklady na komparátor a následnou linii ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 a SUKLS29313/2019. Na základě předložených podkladů lze konstatovat, že hodnocená intervence (LP OPDIVO v kombinaci s LP CABOMETYX při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti ze sp. zn. SUKLS29313/2019) je ve srovnání s komparátorem nákladnější.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 7. 8. 2024 předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl196652/2024). Ústav konstatuje, že náklady na LP OPDIVO (ve výši návrhu finančního ujednání) v kombinaci s LP CABOMETYX (ve výši nákladů známých Ústavu z úřední činnosti dle sp. zn. SUKLS29313/2019) v těchto scénářích nejsou vyšší než náklady na výše uvedený komparátor, a to i v případě zohlednění finančních ujednání na komparátor (sp. zn. SUKLS87665/2020) a následnou léčbu (sp. zn. SUKLS29313/2019). **Tento scénář považuje Ústav za rozhodný pro posouzení nákladové efektivity.**

Ústav dále konstatuje, že náklady na LP OPDIVO (ve výši návrhu finančního ujednání v předmětném správním řízení) v kombinaci s LP CABOMETYX v případě zohlednění nákladů na LP CABOMETYX dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 ze dne 8. 7. 2025 (č. j. sukl272379/2025) by rovněž nebyly vyšší než náklady na výše uvedený komparátor, a to i v případě zohlednění finančních ujednání na komparátor (sp. zn. SUKLS87665/2020) a následnou léčbu (sp. zn. SUKLS29313/2019). Náklady na LP CABOMETYX dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 ze dne 8. 7. 2025 nejsou relevantní, jelikož v odkazovaném řízení nebyly doručeny smlouvy uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami, které by reflektovaly předložený návrh finančního ujednání ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 ze dne 8. 7. 2025. Ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 byly dne 8. 10. 2025 č.j. sukl409080/2025 předloženy pouze smlouvy v rozsahu finančního ujednání ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019.

Návrh finančního ujednání LP OPDIVO je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 10. 9. 2025 a 1. 10. 2025 předloženy smlouvy (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025) uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci LP OPDIVO a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na LP OPDIVO dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek výše úhrady kabozantinibu (inkrement nákladů při rozptylu $\pm 10\%$ činí 127 346 až 843 298 Kč), výše úhrady avelumabu (inkrement nákladů při rozptylu $\pm 10\%$ činí 205 188 až 765 455 Kč), výše úhrady axitinibu (inkrement nákladů při rozptylu $\pm 10\%$ činí 237 668 až 732 975 Kč) a výše úhrady nivolumabu (inkrement nákladů při rozptylu $\pm 10\%$ činí 247 415 až 723 227 Kč).

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení základního scénáře dle žadatele.

Závěr analýzy

Analýza nákladové efektivity léčivého přípravku OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů s příznivou prognózou, ve srovnání s kombinací avelumab + axitinib ukazuje, že hodnocená intervence je spojená s náklady vyššími o 485 322 Kč ve 20-letém časovém horizontu.

Tento výsledek analýzy není relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátor a následnou linii jsou ovlivněny finančním ujednáním.

Při zohlednění nákladů na léčivé přípravky BAVENCIO, INLYTA a CABOMETYX v následné linii, známých Ústavu z úřední činnosti ve správním řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 a SUKLS29313/2019, a dekrementální analýzy lze odhadnout, že hodnocená intervence je při alespoň srovnatelných přínosech nákladnější intervencí.

Na základě výše uvedeného nelze LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem v předmětné indikaci u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci.

Při zohlednění finančního ujednání na LP OPDIVO a nákladů na LP CABOMETYX (v kombinačním režimu s LP OPDIVO) známých Ústavu z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 by náklady na hodnocenou intervenci (LP OPDIVO + LP CABOMETYX) nebyly vyšší než náklady na výše uvedený komparátor. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť Ústavu byly předloženy předmětné smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami, VZP a Svazem (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025), reflektující náklady na LP OPDIVO dle návrhu žadatele ze dne 7. 8. 2024.

Na základě výše uvedeného lze LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem v předmětné indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů s příznivou prognózou považovat za nákladově efektivní intervenci.

Ústav konstatuje, že pro hodnocený přípravek OPDIVO je splněna podmínka ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, kdy hodnocenou intervenci lze považovat za nákladově efektivní, pokud při srovnatelných nákladech přináší stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, pokud při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená použití hodnocené intervence nižší celkové náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění, nebo při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Analýza dopadu na rozpočet (příznivá prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu)

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání s komparátorem kombinace avelumab + axitinib v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dospělých, dosud neléčených pacientů s příznivou prognózou. Velikost cílové populace byla na základě správního řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO) a DIS-13 odhadnuta na 71 a penetrace na trh představovala 25 až 50 %, což odpovídá celkem 18 až 36 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a následnou léčbu. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml (návrh žadatele).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 1 687 060 až 13 331 193 Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného hodnocenou intervencí odpovídaly 5 622 620 Kč a léčeného kombinací avelumab + axitinib 5 223 832 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

Při odhadu velikosti populace vhodné k léčbě hodnocenou intervencí žadatel vycházel ze správního řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO), kde byla odhadována velikost populace ve stejné indikaci, pro kterou je nyní žádáno o úhradu (37 až 71 odhadovaných pacientů léčených LP BAVENCIO v 1. až 5. roce). Pro validaci tohoto odhadu žadatel použil data o spotřebách LP BAVENCIO dle DIS-13 od roku 2021, na jejichž základě kalkuloval s velikostí populace 71 pacientů léčených LP BAVENCIO a OPDIVO již od 1. roku. Ústav s postupem, který žadatel při kalkulaci s daty o spotřebách zvolil, nesouhlasí, neboť v datech o spotřebách jsou obsaženi i pacienti léčení LP BAVENCIO v indikaci uroteliální karcinom, a nelze z nich tak spolehlivě určit, kolik pacientů bylo od roku 2021 léčeno LP BAVENCIO v indikaci renální karcinom. Nicméně s ohledem na to, že celkově odhad velikosti léčené populace vychází z výše uvedeného správního řízení s LP BAVENCIO, Ústav odhad velikosti cílové populace akceptuje.

Pro ověření nejistoty týkající se odhadovaného počtu léčených pacientů LP BAVENCIO Ústav na základě správního řízení s LP BAVENCIO, sp. zn. SUKLS87665/2020, kalkuloval scénář, ve kterém uvažoval, že LP BAVENCIO ve světě

bez hodnocené intervence bude v následujících pěti letech léčeno 51, 61, 71, 71, 71 pacientů. V tomto scénáři by poté bylo LP OPDIVO léčeno 13, 31, 36, 36, 36 pacientů. Výsledek tohoto scénáře je uveden níže.

Náklady

V odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) žadatel předložil aktualizované výsledky analýzy se zohledněním farmaceutických nákladů dle aktuálně platných výší úhrad uvedených v Seznamu cen a úhrad. Pro LP CABOMETYX 30X40MG v kombinaci s LP OPDIVO uvažoval náklady ve výši 124 306,24 Kč. Stejně jako v případě analýzy nákladové efektivity Ústav doplňuje, že žadatel farmaceutické náklady na kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii odvodil jakožto průměr tří cen LP CABOMETYX pocházejících z registru smluv (87 040,06 Kč/balení LP CABOMETYX 30X40MG). **Ústav však v základním scénáři považuje za relevantní náklady odpovídající výši úhrady dle platného Seznamu cen a úhrad (124 306,24 Kč).** Jelikož jsou však náklady na kabozantinib v následné linii generovány pouze v rameni komparátoru, v případě kalkulace s nižšími náklady by došlo ke snížení celkových nákladů na komparátor (vede ke zvýšení celkového dopadu na rozpočet). Tato skutečnost je dle Ústavu konzervativní, a proto Ústav žadatelem uvažované náklady na kabozantinib v následné linii akceptuje. Ústav pro úplnost uvádí, že v paralelně běžícím správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 činí navrhovaná úhrada 100 118,82 Kč.

Prezentované náklady v základním scénáři nelze považovat za relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátor (LP BAVENCIO + LP INLYTA) a kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné léčbě i v kombinaci s LP OPDIVO (hodnocená intervence) jsou ovlivněny finančním ujednáním.

Výsledky a nejistota analýzy

Výsledek analýzy dle žadatele není relevantní, jelikož náklady na hodnocenou intervenci (LP CABOMETYX), komparátor a následnou linii jsou ovlivněny finančním ujednáním.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů Ave+Axi	71	71	71	71	71
	Náklady Ave+Axi (Kč)	193 913 893	315 483 883	342 379 529	359 474 757	370 892 101
	Náklady celkem (Kč)	193 913 893	315 483 883	342 379 529	359 474 757	370 892 101
Svět s intervencí	Počet pacientů Ave+Axi	53	35	35	35	35
	Počet pacientů Nivo+Kabo (HI)	18	36	36	36	36
	Náklady Ave+Axi (Kč)	144 752 624	186 340 785	175 597 256	181 539 868	185 728 672
	Náklady Nivo+Kabo (HI) (Kč)	50 848 329	133 221 102	173 833 317	188 748 015	198 494 622
	Náklady celkem (Kč)	195 600 953	319 561 887	349 430 573	370 287 882	384 223 294
	Dopad na rozpočet (Kč)	1 687 060	4 078 004	7 051 043	10 813 125	13 331 193
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč)*		-710 155	-2 199 009	-1 610 037	672 021	2 222 091
Počet pacientů léčených LP BAVENCIO**		1 195 019	3 357 262	6 127 327	9 617 973	12 446 616
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč)***		4 084 275	10 355 016	15 712 124	20 954 230	24 440 295

HI – hodnocená intervence

* úhrada kabozantinib -10 %
** počet pacientů léčených LP BAVENCIO ve světě bez HI v následujících 5 letech 51, 61, 71, 71, 71 pacientů
*** úhrada kabozantinib +10 %

Kromě výše nákladů na kabozantinib (LP CABOMETYX) má na výsledek analýzy vliv také výše nákladů na axitinib (LP INLYTA) a avelumab (LP BAVENCIO), viz dekrementální analýza v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 9. 10. 2024, č. j. sukl260561/2024. Při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti je výsledný dopad na rozpočet vyšší. **Nadto Ústav uvádí, že z výsledků analýzy nákladové efektivity typu CMA vyplývá, že hodnocená intervence je při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti nákladnější než komparátor.**

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 7. 8. 2024 předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl196652/2024). Ústav konstatuje, že výsledky hodnotí se zohledněním nákladů na LP OPDIVO (ve výši návrhu finančního ujednání) v kombinaci s LP CABOMETYX (ve výši nákladů známých Ústavu z úřední činnosti dle sp. zn. SUKLS29313/2019). Výsledky těchto scénářů jsou příznivější.

Scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 10. 9. 2025 a 1. 10. 2025 předloženy předmětné smlouvy (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025).

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na komparátor a kabozantinib v rámci hodnocené intervence (v kombinaci s nivolumabem) a následnou linii, které jsou ovlivněny uzavřeným finančním ujednáním. Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda je kalkulovaný dopad na rozpočet ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený.

Tabulka: Srovnání se skutkově obdobnými případy – správní řízení pro shodná či obdobná onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS41404/2008	SUTENT	karcinom ledviny	89 až 147 mil. Kč
SUKLS88031/2008	NEXAVAR	karcinom ledviny	34,7 až 39,8 mil. Kč
SUKLS224333/2013	INLYTA	karcinom ledviny	2,2–3,7 milionů Kč
SUKLS81669/2013	AFINITOR	karcinom ledviny	78 až 99 mil. Kč
SUKLS38089/2014	VOTRIENT	karcinom ledviny	<i>náklady šetřící</i>
SUKLS32979/2015	INLYTA	karcinom ledviny	<i>náklady šetřící</i>
SUKLS184898/2015	OPDIVO	karcinom ledviny	39,4–91,9 milionů Kč
SUKLS302539/2016	CABOMETYX	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS190182/2018	OPDIVO	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS29313/2019	CABOMETYX	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS114185/2022	KISPLYX	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující. V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s reálným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit. **Ústav konstatuje, že nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.**

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů s příznivou prognózou odhaduje 18 až 36 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 1,7 až 13,3 milionů Kč v prvních pěti letech.

Tento výsledek analýzy není relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátor, kabozantinib v rámci hodnocené intervence (v kombinaci s nivolumabem) a následnou linii jsou ovlivněny uzavřenými finančními ujednáními. **Nadto Ústav uvádí, že z výsledků analýzy nákladové efektivity typu CMA vyplývá, že hodnocená intervence je při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti a při zohlednění uzavřeného finančního ujednání na LP OPDIVO méně nákladná než komparátor.**

Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

Analýza nákladové efektivity (střední nebo špatná prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu)

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání s komparátorem kombinace pembrolizumab + lenvatinib a kombinace nivolumab + ipilimumab v indikaci pokročilý/metastazující renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů se střední nebo špatnou prognózou, byla použita analýza typu *cost-minimization* (CMA). Použit byl celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie CheckMate 9ER, Motzer et al., 2022¹¹. Účinnost za horizontem klinické studie byla pro PFS extrapolována pomocí log-normální funkce.

Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a terapii následných linií. Zdrojem pro určení nákladů byla platná legislativa, registr smluv, studie CheckMate 9ER¹¹, správní řízení sp. zn. SUKLS114185/2022 (LP KISPLYX) a SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO). Náklady na hodnocený přípravek představovaly 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml (návrh žadatele).

V žadatelem představeném základním scénáři představuje hodnocená intervence ve srovnání s kombinací pembrolizumab + lenvatinib náklady vyšší o 925 724 Kč a ve srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab náklady vyšší o 2 013 239 Kč na jednoho pacienta. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

Ve 2HZ Ústav postrádal analýzu nákladové efektivity srovnávající hodnocenou intervenci s kombinací nivolumab + ipilimumab. V odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 žadatel výsledky tohoto scénáře předložil. Ústavu tak byla předložena srovnání se všemi relevantními komparátory.

Farmaceutické náklady

V odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) žadatel předložil aktualizované výsledky analýzy se zohledněním farmaceutických nákladů dle aktuálně platných výší úhrad uvedených v Seznamu cen a úhrad. Pro LP CABOMETYX 30X40MG v kombinaci s LP OPDIVO uvažoval náklady ve výši 124 306,24 Kč. Farmaceutické náklady na nivolumab byly uvažovány ve výši 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml (odpovídá aktuálním cenovým referencím). Následně v reakci na 3HZ (č. j. sukl58131/2025) žadatel uvedl, že v případě srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab byly v analýze uvažovány farmaceutické náklady na nivolumab ve výši 59 903,28 Kč/balení o velikosti 24 ml (odpovídá 9 983,88 Kč/balení o velikosti 4 ml, tedy o 7,12 % méně než dle aktuálních cenových referencí). Zároveň žadatel uvedl, že všechna současná nastavení byla v modelu použita již při předkládání výsledků v reakci na 2HZ, a tedy výsledky zůstávají stejné. Ústav tedy předpokládá, že pokud nedošlo ke změnám ve výsledcích, žadatelem uvedené náklady na nivolumab v reakci na 3HZ byly uvedeny chybně a v analýze byly uvažovány náklady ve výši 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml dle reakce na 2HZ.

Ústav doplňuje, že žadatel farmaceutické náklady na kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii odvodil jakožto průměr tří cen LP CABOMETYX pocházejících z registru smluv (87 040,06 Kč/balení LP CABOMETYX 30X40MG). Ústav však v základním scénáři považuje za relevantní náklady odpovídající výši úhrady dle platného Seznamu cen a úhrad (124 306,24 Kč). Jelikož jsou však náklady na kabozantinib v následné linii generovány pouze v rámci komparátoru, v případě kalkulace s nižšími náklady by došlo ke snížení celkových nákladů na komparátor (vede ke zvýšení celkového inkrementu nákladů). Tato skutečnost je dle Ústavu konzervativní, a proto Ústav žadatelem uvažované náklady na kabozantinib v následné linii akceptuje. Ústav pro úplnost uvádí, že v paralelně běžícím správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 činí navrhovaná úhrada 100 118,82 Kč.

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na komparátor pembrolizumab + lenvatinib (LP KEYTRUDA + LP KISPLYX), nivolumab + ipilimumab (LP OPDIVO + LP YERVOY) a kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii jsou ovlivněny finančním ujednáním uzavřeným s plátcem v rámci správních řízení sp. zn. SUKLS114185/2022, SUKLS302038/2021, SUKLS190182/2018 a SUKLS29313/2019, a proto uvažované náklady v základním scénáři nelze považovat za relevantní.

Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) předložil upravenou dekrementální analýzu, zohledňující různé výše slev na LP KEYTRUDA, LP KISPLYX, LP OPDIVO a LP YERVOY. Ústav předložené scénáře posoudil ve vztahu k nákladům na komparátor jemu známých z úřední činnosti. Z důvodu zachování obchodního tajemství se ke konkrétním hodnotám nevyjadřuje.

Ke srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab Ústav ve 3HZ uvedl, že v informacích předložených žadatelem postrádá uvedení dávkování obou léčivých přípravků, které je v analýze uvažováno. V reakci na 3HZ žadatel uvažované dávkování těchto léčivých přípravků ozřejmil a Ústav jej akceptuje, jelikož odpovídá platným SmPC¹ těchto léčivých přípravků.

Výsledky analýzy

Níže Ústav uvádí relevantní výsledky analýzy nákladové efektivity, předložené žadatelem v reakci na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024).

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele, srovnání s kombinací pembrolizumab + lenvatinib

	Náklady	Rozdíl nákladů
Nivolumab + kabozantinib	5 791 042 Kč	-
Pembrolizumab + lenvatinib	4 865 318 Kč	925 724 Kč

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele, srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab

	Náklady	Rozdíl nákladů
Nivolumab + kabozantinib	5 791 042 Kč	-
Nivolumab + ipilimumab	3 777 803 Kč	2 013 239 Kč

Základní scénář nepovažuje Ústav za relevantní z důvodu existence finančních ujednání na komparátory (kombinace LP KEYTRUDA + LP KISPLYX a kombinace LP OPDIVO + LP YERVOY) a kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii a v rámci hodnocené intervence (v kombinaci s nivolumabem). **Uvažované náklady na komparátory (pembrolizumab + lenvatinib a nivolumab + ipilimumab), následnou linii, hodnocenou intervenci ani výsledek základního scénáře proto nelze považovat za relevantní.**

Ústav na základě dekrementální analýzy a celkových farmaceutických nákladů v jednotlivých ramenech odvodil výsledek scénáře zohledňujícího náklady na komparátory (pembrolizumab + lenvatinib, nivolumab + ipilimumab), hodnocenou intervenci a následnou linii ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS114185/2022, SUKLS302038/2021, SUKLS190182/2018 a SUKLS29313/2019. Na základě předložených podkladů lze konstatovat, že hodnocená intervence je ve srovnání s komparátorem kombinace pembrolizumab + lenvatinib i ve srovnání s komparátorem kombinace nivolumab + ipilimumab nákladnější.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 7. 8. 2024 předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl196652/2024). Ústav konstatuje, že náklady na LP OPDIVO (ve výši návrhu finančního ujednání) v kombinaci s LP CABOMETYX (ve výši nákladů známých Ústavu z úřední činnosti dle sp. zn. SUKLS29313/2019) v těchto scénářích jsou vyšší než náklady na výše uvedené komparátory (v případě zohlednění finančních ujednání na komparátory uzavřených v rámci správních řízení sp. zn. SUKLS114185/2022, SUKLS302038/2021 a SUKLS190182/2018 a následnou léčbu v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019). **Tento scénář považuje Ústav za rozhodný pro posouzení nákladové efektivity.**

Ústav dále konstatuje, že náklady na LP OPDIVO (ve výši návrhu finančního ujednání v předmětném správním řízení) v kombinaci s LP CABOMETYX v případě zohlednění nákladů na LP CABOMETYX dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 ze dne 8. 7. 2025 (č. j. sukl272379/2025), resp. 11. 9. 2025 (č. j. sukl365246/2025), by ve všech scénářích A až E byly rovněž vyšší než náklady na výše uvedené komparátory uzavřených v rámci správních řízení sp. zn. SUKLS114185/2022, SUKLS302038/2021 a SUKLS190182/2018 a následnou léčbu v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019. Náklady na LP CABOMETYX dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 ze dne 8. 7. 2025, resp. 11. 9. 2025 nejsou relevantní, jelikož v odkazovaném řízení nebyly doručeny smlouvy uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami pro LP CABOMETYX, které by reflektovaly nově předložený návrh finančního ujednání ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 ze dne 8. 7. 2025, resp. 11. 9. 2025.

Návrh finančního ujednání LP OPDIVO je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 10. 9. 2025 a 1. 10. 2025 předloženy předmětné smlouvy týkající se LP OPDIVO (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025).

Nejistota a analýzy senzitivity

Srovnání s kombinací pembrolizumab + lenvatinib:

Níže uvedené výsledky jsou platné pro analýzu s náklady na kabozantinib v následné léčbě ve výši 87 040,06 Kč (CABOMETYX 30X40MG). Při uvažování nákladů na kabozantinib v následné léčbě dle Seznamu cen a úhrad budou níže uvedené výsledky příznivější.

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek pro srovnání hodnocené intervence s kombinací pembrolizumab + lenvatinib zejména náklady na kabozantinib (inkrement nákladů 565 566 až 1 285 882 Kč), náklady na pembrolizumab (inkrement nákladů 631 363 až 1 220 085 Kč) a náklady na nivolumab (inkrement nákladů 712 949 až 1 138 499 Kč).

Srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab:

Níže uvedené výsledky jsou platné pro analýzu s náklady na kabozantinib v následné léčbě ve výši 87 040,06 Kč (CABOMETYX 30X40MG). Při uvažování nákladů na kabozantinib v následné léčbě dle Seznamu cen a úhrad budou níže uvedené výsledky příznivější.

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek pro srovnání hodnocené intervence s kombinací nivolumab + ipilimumab zejména náklady na kabozantinib (inkrement nákladů 1 653 081 až 2 373 397 Kč), náklady na nivolumab v kombinačním režimu s ipilimumabem (inkrement nákladů 1 709 294 až 2 317 182 Kč) a způsob extrapolace PFS (inkrement nákladů 1 768 984 Kč při použití funkce generalizovaná gamma).

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení základního scénáře dle žadatele.

Závěr analýzy

Analýza nákladové efektivity léčivého přípravku OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů se střední nebo špatnou prognózou, ve srovnání s kombinací pembrolizumab + lenvatinib ukazuje, že hodnocená intervence je spojená s náklady vyššími o 925 724 Kč a ve srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab s náklady vyššími o 2 013 239 Kč ve 20-letém časovém horizontu.

Tento výsledek analýzy není relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátory a následnou linii jsou ovlivněny finančním ujednáním.

Při zohlednění nákladů na léčivé přípravky KEYTRUDA, KISPLYX, OPDIVO, YERVOY a CABOMETYX v následné linii, známých Ústavu z úřední činnosti ve správním řízení sp. zn. SUKLS114185/2022, SUKLS302038/2021, SUKLS190182/2018 a SUKLS29313/2019, a dekrementální analýzy lze odhadnout, že hodnocená intervence je při alespoň srovnatelných přínosech nákladnější intervencí.

Na základě výše uvedeného nelze LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem v předmětné indikaci u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci.

Ústav doplňuje, že při zohlednění finančního ujednání na LP OPDIVO a nákladů na CABOMETYX (v kombinačním režimu s LP OPDIVO) známých Ústavu z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019 by náklady na hodnocenou intervenci (LP OPDIVO + LP CABOMETYX) byly vyšší než náklady na výše uvedené komparátory. LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem by tak nebyl nákladově efektivní intervencí. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť Ústavu byly předloženy předmětné smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami, VZP a Svazem (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025), reflektující náklady na LP OPDIVO dle návrhu žadatele ze dne 7. 8. 2024.

Na základě výše uvedeného nelze LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem v předmětné indikaci u střední nebo špatné prognózy považovat za nákladově efektivní intervenci.

Při zohlednění finančního ujednání na LP OPDIVO a nákladů na CABOMETYX (v kombinačním režimu s LP OPDIVO) dle finančních ujednání navržených ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 (předloženo dne 11. 9. 2025, č. j. sukl365246/2025) by náklady na hodnocenou intervenci (LP OPDIVO + LP CABOMETYX) byly vyšší než náklady na výše uvedené komparátory ve všech scénářích A až E. LP OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem by tak nebyl nákladově efektivní intervencí.

Ústav konstatuje, že pro hodnocení LP OPDIVO není splněna podmínka ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, kdy hodnocenou intervenci lze považovat za nákladově efektivní, pokud při srovnatelných nákladech přináší stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, pokud při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená použití hodnocené intervence nižší celkové náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění, nebo při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Analýza dopadu na rozpočet (střední nebo špatná prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu)

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání s komparátory kombinace pembrolizumab + lenvatinib a kombinace nivolumab + ipilimumab v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dospělých, dosud neléčených pacientů se střední nebo špatnou prognózou. Velikost cílové populace byla na základě správního řízení sp. zn. SUKLS114185/2022 (LP KISPLYX) odhadnuta na 203 až 211 a penetrace na trh představovala 25 až 50 %, což odpovídá celkem 51 až 106 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a následnou léčbu. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml (návrh žadatele).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 22 369 366 až 72 202 687 Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného hodnocenou intervencí odpovídaly 5 123 203 Kč, léčeného kombinací pembrolizumab + lenvatinib 4 547 212 Kč a léčeného kombinací nivolumab + ipilimumab 3 817 503 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

Ve 2HZ Ústav postrádal zahrnutí všech relevantních komparátorů do analýzy dopadu na rozpočet (zahrnuta byla pouze kombinace pembrolizumab + lenvatinib). V odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl196652/2024) žadatel předložil upravenou analýzu, která kromě kombinace pembrolizumab + lenvatinib zahrnovala i kombinaci nivolumab + ipilimumab. Ústav tak konstatuje, že tato analýza zahrnuje všechny relevantní komparátory.

Velikost populace

Velikost populace byla na základě správního řízení sp. zn. SUKLS114185/2022 (LP KISPLYX) odhadnuta na 203 až 211 pacientů v 1. až 5. roce. Ústav s tímto postupem souhlasí, nicméně vzhledem k tomu, že rozhodnutí ve správním řízení s LP KISPLYX nabylo právní moci již v srpnu 2023, je dle Ústavu namístě uvažovat v předmětném správním řízení již od 1. roku počet pacientů, který byl ve správním řízení s LP KISPLYX uvažován pro 2. rok analýzy, tedy 205 pacientů. Ve vlastním přepočtu analýzy dopadu na rozpočet tedy Ústav uvažoval 205 až 211 pacientů vhodných k léčbě v 1. až 5. roce.

Penetrace

Žadatel v analýze uvažoval penetraci hodnocené intervence 25 až 50 % v 1. až 5. roce. Vzhledem k tomu, že byla hodnocená intervence vyhodnocena jako srovnatelně účinná s oběma komparátory, dle Ústavu není namístě uvažovat pro hodnocenou intervenci vyšší penetraci než pro komparátory. Ústav preferuje nastavení penetrace tak, aby v 5. roce hodnocená intervence dosáhla celkově třetinové penetrace. Z toho důvodu Ústav provedl vlastní přepočet analýzy dopadu na rozpočet, v němž uvažoval penetraci hodnocené intervence 25,0 až 33,3 % v 1. až 5. roce (odpovídá 51 až 70 léčených pacientů v 1. až 5. roce). Náklady byly v přepočtu uvažovány ve stejné výši, jako byly prezentovány žadatelem v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 9. 10. 2024 (tabulka XX, XXI a XXII na straně 31).

Poměr pembrolizumab + lenvatinib vs. nivolumab + ipilimumab, který žadatel převzal ze správního řízení sp. zn. SUKLS114185/2022 (LP KISPLYX), Ústav akceptuje a zachoval jej ve svém přepočtu.

Farmaceutické náklady

Ve 3HZ Ústav uvedl, že má k nákladům na kombinaci nivolumab + ipilimumab použitým v analýze dopadu na rozpočet stejné výhrady, jako bylo uvedeno v části Analýza nákladové efektivity (střední nebo špatná prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu), konkrétně neuvedení uvažovaného dávkování léčivých přípravků. V reakci na 3HZ žadatel uvažované dávkování těchto léčivých přípravků ozřejmil a Ústav jej akceptuje. Ústav pro úplnost uvádí, že v paralelně běžícím správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 činí navrhovaná úhrada 100 118,82 Kč.

Žadatelem prezentované náklady v základním scénáři dále nelze považovat za relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátory (LP KEYTRUDA + LP KISPLYX, LP OPDIVO + LP YERVOY) a kabozantinib (LP CABOMETYX) v rámci hodnocené intervence (v kombinaci s nivolumabem) i v následné linii jsou ovlivněny finančním ujednáním.

Výsledky a nejistota analýzy

Z důvodu změny velikosti cílové populace a penetrace hodnocené intervence Ústav provedl vlastní přepočet analýzy dopadu na rozpočet.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů Pem+Len	94	130	142	156	158
	Počet pacientů Nivo+Ipi	111	77	67	55	53
	Náklady Pem+Len (Kč)	242 480 474	471 365 407	576 524 261	654 073 582	700 146 802
	Náklady Nivo+Ipi (Kč)	197 518 910	229 929 891	243 684 171	237 175 440	235 667 276
	Náklady celkem (Kč)	439 999 384	701 295 298	820 208 432	891 249 022	935 814 077
Svět s intervencí	Počet pacientů Pem+Len	70	87	95	104	106
	Počet pacientů Nivo+Ipi	84	51	45	37	35
	Počet pacientů Nivo+Kabo (HI)	51	69	70	70	70
	Náklady Pem+Len (Kč)	179 224 698	324 101 043	386 371 374	437 757 795	467 835 875
	Náklady Nivo+Ipi (Kč)	149 968 062	162 046 052	167 928 801	161 817 442	159 984 036
	Náklady Nivo+Kabo (HI) (Kč)	132 115 069	255 323 677	307 682 296	335 322 778	354 673 611
	Náklady celkem (Kč)	461 307 828	741 470 771	861 982 470	934 898 015	982 493 522
	Dopad na rozpočet (Kč)	21 308 444	40 175 473	41 774 039	43 648 993	46 679 445
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč)*		15 092 942	28 163 014	26 050 522	25 320 578	26 478 790
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč)**		27 523 947	52 187 933	57 497 555	61 977 408	66 880 100

HI – hodnocená intervence

* úhrada kabozantinib (v kombinaci s LP OPDIVO) -10 %
** úhrada kabozantinib (v kombinaci s LP OPDIVO) +10 %

Kromě výše nákladů na kabozantinib (LP CABOMETYX) má na výsledek analýzy vliv také výše nákladů na pembrolizumab (LP KEYTRUDA), lenvatinib (LP KISPLYX), nivolumab (LP OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem) a ipilimumab (LP YERVOY), viz dekrementální analýza v odpovědi na výzvu k součinnosti předložené dne 9. 10. 2024, č. j. sukl260561/2024. Při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti je výsledný dopad na rozpočet vyšší. Nadto Ústav uvádí, že z výsledků analýzy nákladové efektivity typu CMA vyplývá, že hodnocená intervence je při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti nákladnější než komparátor.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl196652/2024). Ústav konstatuje, že náklady na hodnocenou intervenci posuzuje v rozsahu nákladů na LP OPDIVO (ve výši návrhu finančního ujednání) v kombinaci s LP CABOMETYX (ve výši nákladů známých Ústavu z úřední činnosti dle sp. zn. SUKLS29313/2019). Výsledek scénáře s navrženým finančním ujednáním je příznivější. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení

dopadu na rozpočet, neboť v tomto správním řízení byly dne 10. 9. 2025 a 1. 10. 2025 předloženy předmětné smlouvy pro LP OPDIVO (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025).

Při zohlednění finančního ujednání na LP OPDIVO a nákladů na CABOMETYX (v kombinačním režimu s LP OPDIVO) dle finančních ujednání navržených ve správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 (předloženo dne 11. 9. 2025, č. j. sukl365246/2025) by byl výsledek rovněž příznivější. Tyto scénáře nejsou relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť v paralelně probíhajícím správním řízení sp. zn. SUKLS74223/2025 nebyly předloženy smlouvy reflektující náklady na LP CABOMETYX dle navrženého finančního ujednání ze dne 11. 9. 2025.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na komparátory a kabozantinib v rámci hodnocené intervence (v kombinaci s nivolumabem) a následné linii, které jsou ovlivněny uzavřeným finančním ujednáním. Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda je kalkulovaný dopad na rozpočet ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený.

Tabulka: Srovnání se skutkově obdobnými případy – správní řízení pro shodná či obdobná onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS41404/2008	SUTENT	karcinom ledviny	89 až 147 mil. Kč
SUKLS88031/2008	NEXAVAR	karcinom ledviny	34,7 až 39,8 mil. Kč
SUKLS224333/2013	INLYTA	karcinom ledviny	2,2–3,7 milionů Kč
SUKLS81669/2013	AFINITOR	karcinom ledviny	78 až 99 mil. Kč
SUKLS38089/2014	VOTRIENT	karcinom ledviny	<i>náklady šetřící</i>
SUKLS32979/2015	INLYTA	karcinom ledviny	<i>náklady šetřící</i>
SUKLS184898/2015	OPDIVO	karcinom ledviny	39,4–91,9 milionů Kč
SUKLS302539/2016	CABOMETYX	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS190182/2018	OPDIVO	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS29313/2019	CABOMETYX	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS114185/2022	KISPLYX	karcinom ledviny	<i>dohoda s plátcí</i>

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující. V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s reálným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit. **Ústav konstatuje, že nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.**

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet LP OPDIVO (nivolumab) v kombinaci s kabozantinibem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů se střední nebo špatnou prognózou odhaduje 51 až 70 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 21,3 až 46,7 milionů Kč v prvních pěti letech.

Tento výsledek analýzy není relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátory a kabozantinib v rámci hodnocené intervence (v kombinaci s nivolumabem) a následné linii jsou ovlivněny uzavřenými finančními ujednáními. **Nadto Ústav uvádí, že z výsledků analýzy nákladové efektivity typu CMA vyplývá, že hodnocená intervence je při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti a při zohlednění uzavřeného finančního ujednání na LP OPDIVO nákladnější než komparátory.**

Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

Nově požadované podmínky úhrady jsou v návrhu žadatele zvýrazněny **tučně**:

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 (NSCLC) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií;
 - 4) v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých pacientů, 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;
 - 10) v kombinaci s kabozantinibem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem a příznivou prognózou (za absence rizikových faktorů dle kritérií IMDC či MSKCC);**
 - 11) v kombinaci s kabozantinibem v první linii u dospělých pacientů s pokročilým inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC).**
- 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 $2,5 \times 10$ na devátou /l, počet neutrofilů větší nebo roven $1,5 \times 10$ na devátou /l, počet trombocytů větší nebo roven 100×10 na devátou /l);

j) pacient je indikován (s ohledem na stav a komorbiditu) k léčbě inhibitory kontrolních bodů.

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. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v monoterapii karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu a NSCLC 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. **V rámci kombinační terapie s kabozantinibem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění léčba nivolumabem hrazena maximálně po dobu 24 měsíců.**

Ústavem stanovené podmínky úhrady

S ohledem na skutečnost, že nebylo prokázáno splnění podmínky účelné terapeutické intervence v požadovaných indikacích mRCC se střední nebo špatnou prognózou, Ústav stanovuje podmínky úhrady ve tomto znění (změny jsou **vyznačeny tučně**):

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. stanovuje Ústav LP OPDIVO tyto podmínky úhrady:

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 (NSCLC) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií;
- 4) v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých pacientů, 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;

10) v kombinaci s kabozantinibem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem a příznivou prognózou (za absence rizikových faktorů dle kritérií IMDC)

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);

j) pacient je indikován (s ohledem na stav a komorbiditu) k léčbě inhibitory kontrolních bodů.

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. V monoterapii karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu a NSCLC je 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 **NSCLC**). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. **V rámci kombinační terapie s kabozantinibem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění léčba nivolumabem hrazena maximálně po dobu 24 měsíců.**

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

Ústav v souladu s návrhem žadatele stanovil podmínku úhrady „S“. Symbol „S“ stanovuje, že předmětné léčivé přípravky mohou být předepisovány pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Indikační omezení:

Ústavem stanovené znění indikačního omezení je v souladu se zněním platného SmPC¹ léčivého přípravku OPDIVO, kritérii podkladové studie CheckMate 9ER^{12,13} a doporučenými postupy⁶.

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

kód SÚKL:
0210772

název:
OPDIVO

doplňek názvu:
10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab.**

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezměnil úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 9 073,04 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (9 498,49 Kč) je vyšší než návrh žadatele (**9 073,04 Kč**) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodný návrh žadatele.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **změnil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

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 světloduněčného 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 (NSCLC) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií;
- 4) v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých pacientů, 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 světloduněčného 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;

10) v kombinaci s kabozantinibem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem a příznivou prognózou (za absence rizikových faktorů dle kritérií IMDC)

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);

j) pacient je indikován (s ohledem na stav a komorbiditu) k léčbě inhibitory kontrolních bodů.

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. V monoterapii karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu a NSCLC je 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 NSCLC). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. V rámci kombinační terapie s kabozantinibem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění léčba nivolumabem hrazena maximálně po dobu 24 měsíců.

Odůvodnění:

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 2.

Ústav léčivý přípravek:

kód SÚKL:

0210773

název:

OPDIVO

doplněk názvu:

10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab.

Ústav v probíhající správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezměnil úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 22 682,60 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (23 746,21 Kč) je vyšší než návrh žadatele (**22 682,60 Kč**) a pro výši úhrady tohoto přípravku j rozhodný návrh žadatele.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **změnil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

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 (NSCLC) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií;
- 4) v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých pacientů, 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;
- 10) v kombinaci s kabozantinibem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem a příznivou prognózou (za absence rizikových faktorů dle kritérií IMDC)

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);
- j) pacient je indikován (s ohledem na stav a komorbiditu) k léčbě inhibitory kontrolních bodů.

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. V monoterapii karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu a NSCLC je 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 **NSCLC**). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. V rámci kombinační terapie s kabozantinibem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění léčba nivolumabem hrazena maximálně po dobu 24 měsíců.

Odůvodnění:

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích tohoto rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část, bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky

úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv