



Vyvěšeno dne: 8. 12. 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	Doplněk názvu
0223046	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML

(dále též jako „OPDIVO“)

zahájeném dne 26. 6. 2025 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. SUKLS253325/2025, 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

Michálkovicská 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	Název	Doplněk názvu
0223046	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML

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 54 438,24 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. a) a 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:**

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 doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;
- 2) v monoterapii pokročilého světlóbuněčného 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, 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 světlóbuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6);
- 6) v monoterapii k adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo 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 NSCLC s expresí PD-L1 (TPS) 0-49 %;
- 8) v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem jícnu nebo gastroezofageální žlázy 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 chemoterapií založenou na platině v neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem rekurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 %.

11) v kombinaci s ipilimumabem v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H).

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).

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 pacientů s maligním melanomem, uroteliálním karcinomem nebo karcinomem jícnu nebo gastroezofageální jankce je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení. V rámci kombinační terapie s ipilimumabem u pokročilého karcinomu ledviny, maligního melanomu a kolorektálního karcinomu 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) a kombinační léčby s ipilimumabem (u kolorektálního karcinomu). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. V neoadjuvantní léčbě NSCLC jsou hrazeny maximálně 3 cykly terapie.

Odůvodnění

Dne 26. 6. 2025 obdržel Ústav žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0223046	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS253325/2025.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. Ta byla usnesením č. j. sukl256366/2025 prodloužena do dne 15. 7. 2025. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 7. 7. 2025 založil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše a podmínek úhrady, č. j. sukl267917/2025.

Dne 5. 9. 2025 Ústav vyzval žadatele k součinnosti poskytování informací spočívající v doplnění analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet. K tomu mu usnesením č. j. sukl354857/2025 stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 22. 9. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl381688/2025 a sukl381974/2025 podání žadatele jako reakci na výzvu k součinnosti. Podklady předložené v režimu obchodního tajemství nebyly Ústavu zveřejněny.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET“ tohoto dokumentu.

Dne 6. 11. 2025 Ústav vydal hodnotící zprávu, č. j. sukl455554/2025 (dále jen „HZ“), ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl455609/2025 ze dne 6. 11. 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 účastníka Svaz.

Dne 21. 11. 2025 Ústav obdržel vyjádření účastníka Svaz (č. j. sukl482833/2025) k HZ. Účastník Svaz uvádí, že relevantním komparátorem je pembrolizumab, kterému byla úhrada v předmětné indikaci stanovena ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS232418/2024. Ústavu je z úřední činnosti známa skutečnost, že v předmětném řízení bylo doloženo smluvní ujednání, které i když nebylo podmínkou naplnění nákladové efektivity, tak ho nelze přehlížet v rámci srovnávání dalších komparátorů. Zdravotním pojišťovnám byl představen scénář srovnávající náklady v obchodním tajemství na oba přípravky a vzhledem ke skutečnosti, že se nákladová efektivita jeví být stále naplněna, tak se stanovením úhrady pro léčivý přípravek OPDIVO účastník Svaz souhlasí. Účastník Svaz nicméně žádá Ústav, aby toto srovnání provedl a naplnění nákladové efektivity v rámci skutečných nákladů plátců alespoň konstatoval ve svém rozhodnutí k předmětnému správnímu řízení.

K tomu Ústav uvádí, že výsledek scénáře s navrženým finančním ujednáním na hodnocený přípravek při zohlednění nákladů vyplývajících ze smluvního ujednání na LP KEYTRUDA známých Ústavu z úřední činnosti (v rámci komparátoru) ukazuje nižší náklady při vyšším terapeutickém účinku. Na základě tohoto scénáře by tak bylo možné považovat léčivý přípravek za nákladově efektivní intervenci. Ústav podotýká, že uzavření finančního ujednání na LP KEYTRUDA nebylo podmínkou pro průkaz nákladové efektivity v posuzované indikaci (SUKLS232418/2024), a proto

náklady se zohledněním finančního ujednání na LP KEYTRUDA Ústav nepovažuje za relevantní pro účely tohoto řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [27.8.2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Novotvary 2019-2021 ČR. Zdravotnická statistika ČR. Vydává Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR Praha 2, Palackého nám. 4 www.uzis.cz.
3. Zhao, P., Li, L., Jiang, X. & Li, Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* 12, 54 (2019).
4. Ooki, A., Shinozaki, E. & Yamaguchi, K. Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current and Future Strategies. *J Anus Rectum Colon* 5, 11–24 (2021).
5. Overman, M. J., Ernstoff, M. S. & Morse, M. A. Where We Stand With Immunotherapy in Colorectal Cancer: Deficient Mismatch Repair, Proficient Mismatch Repair, and Toxicity Management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 239–247 (2018) doi:10.1200/EDBK_200821.
6. André, T. *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **383**, 2207–2218 (2020).
7. Andre, T. *et al.* Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **22**, 665–677 (2021).
8. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. 1. 3. 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/>.
9. Wang, J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* <https://doi.org/10.3892/ol.2012.567> (2012) doi:10.3892/ol.2012.567.
10. Macedo, L. T., Da Costa Lima, A. B. & Sasse, A. D. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* **12**, 89 (2012).
11. Sorich, M. J. *et al.* Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Oncology* **26**, 13–21 (2015).
12. European Society for Medical Oncology. ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. Dostupné z <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline/advanced-and-metastatic-disease-without-potential-conversion/advanced-and-metastatic-disease-without-potential-conversion/first-line/stage-iv-unresectable-mcrc-first-line-therapy/ras-or-braf-mutated-and-or-dmmr-msi-h>.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Rectal cancer, version 1.2025.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon cancer, version 1.2025.
15. André, T. *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **391**, 2014–2026 (2024).
16. André, T. *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **405**, 383–395 (2025).
17. Chen, K. *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of first- and second-line immunotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front. Immunol.* **15**, 1439624 (2024).

18. André, T. *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of Oncology* **36**, 277–284 (2025).
19. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o změně výše a podmínek úhrady skupiny zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab, pod sp. zn. SUKLS262700/2020, které nabylo právní moci dnem 3. 11. 2021.
20. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
21. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP KEYTRUDA vedeném pod sp. zn. SUKLS232418/2024 ze dne 8.8. 2025, které nabylo právní moci dne 15.8. 2025.
22. ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD, „Úmrtnostní tabulky, naděje dožití 2024". Viděno: 2. září 2025. [Online]. Dostupné z: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=statistiky&katalog=32592>.
23. Cenové reference a podklady pro stanovení úhrady, založen do spisu sp. zn. SUKLS253325/2025 dne 7. 7. 2025 pod č.j. sukl267917/2025

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

Charakteristika léčivého přípravku

Posuzovaný léčivý přípravek OPDIVO obsahuje léčivou látku nivolumab (NIVO). 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 Nivolumab patří mezi tzv. check-point inhibitory, přípravky moderní imunoterapie.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je rozšíření podmínek úhrady LP OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem (IPI) v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých.

Navržená indikace odpovídá registrovaným indikacím LP OPDIVO dle SmPC¹.

LP OPDIVO (kód SÚKL 0223046) má stanovenou trvalou úhradu v řadě terapeutických indikací (např.: metastatický melanom, renální karcinom, metastatický nemalobuněčný karcinom plic, skvamózní karcinom hlavy a krku, 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

Kolorektální karcinom v pokročilém (metastatickém) stádiu obecně je onemocněním s nepříznivou prognózou, jelikož 5leté přežití pacientů se stádiem IV (metastazujícího) onemocnění nedosahuje ani 20 % (pro obecnou skupinu pacientů)².

Výskyt onemocnění s deficitní opravou chybného párování bází (*deficient mismatch repair*, dMMR) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (high microsatellite instability, MSI-H) vykazuje vysokou úroveň shody (cca 90 – 95 %), proto se oba termíny většinou používají jako zaměnitelné - viz Zhao et al., 2019³. U sporadického kolorektálního karcinomu se status dMMR/MSI-H vyskytuje až v 15 % případů^{4,5}. Četnost přítomnosti dMMR/MSI-H klesá

s pokročilostí tumoru, pro stádium IV (metastazující onemocnění) se uvádí výskyt dMMR okolo 4 %, přitom cca u třetiny pacientů s dMMR je přítomen Lynchův syndrom nebo hereditární nepolypózní kolorektální karcinom⁶.

O prognostickém významu výskytu dMMR/MSI-H nejsou k dispozici jednoznačné důkazy – dle souborné publikace Zhao et al., 2019³ je dMMR/MSI-H spíše pozitivním prognostickým faktorem pro časná stadia onemocnění a negativním prognostickým faktorem pro metastatické stádium.

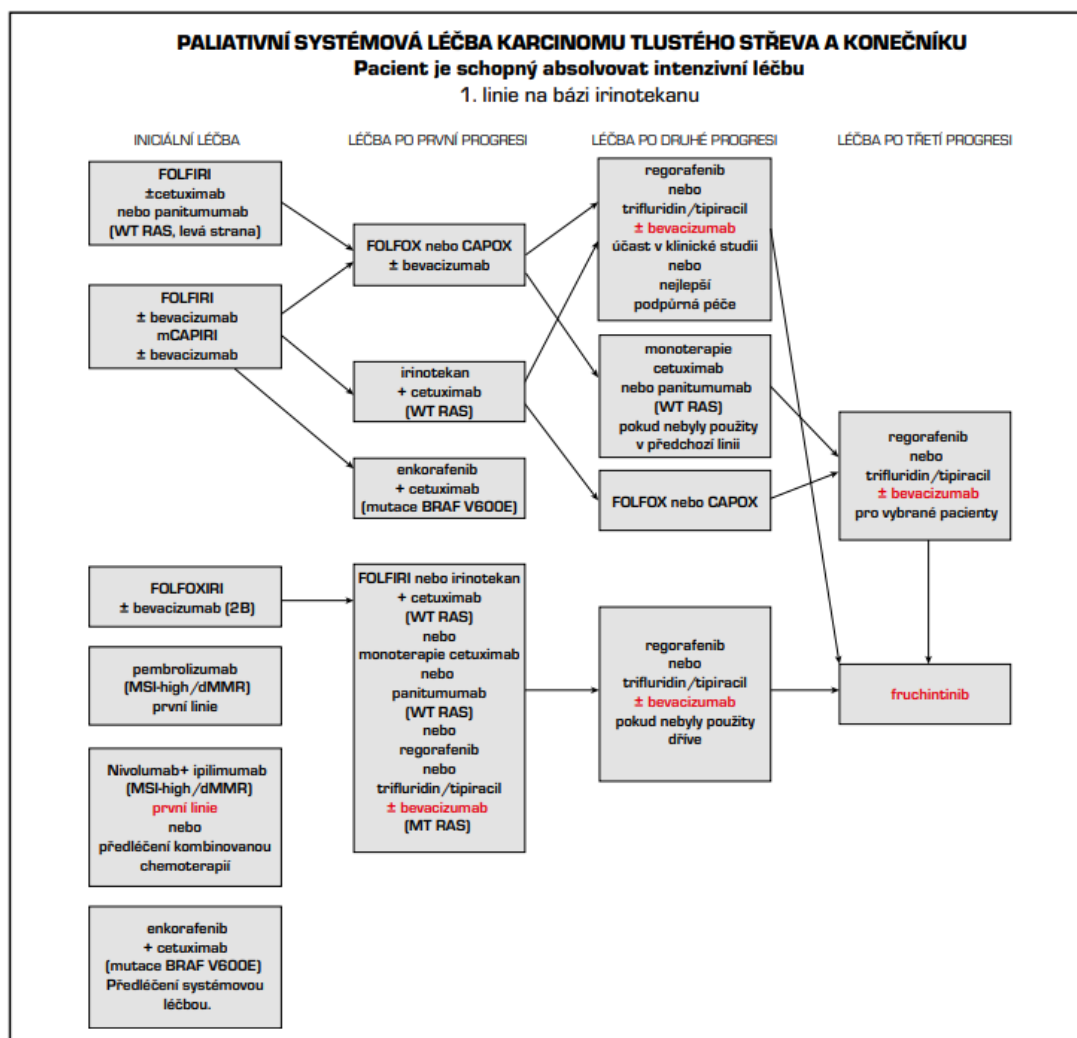
U pacientů ve velmi dobrém stavu výkonnosti s vysokou mikrosatelitní instabilitou MSI-H nebo s deficitní opravou chybného párování bází dMMR lze s chemoterapeutickými režimy v první linii léčby dosáhnout celkového přežití cca 2–3 roky^{6,7}.

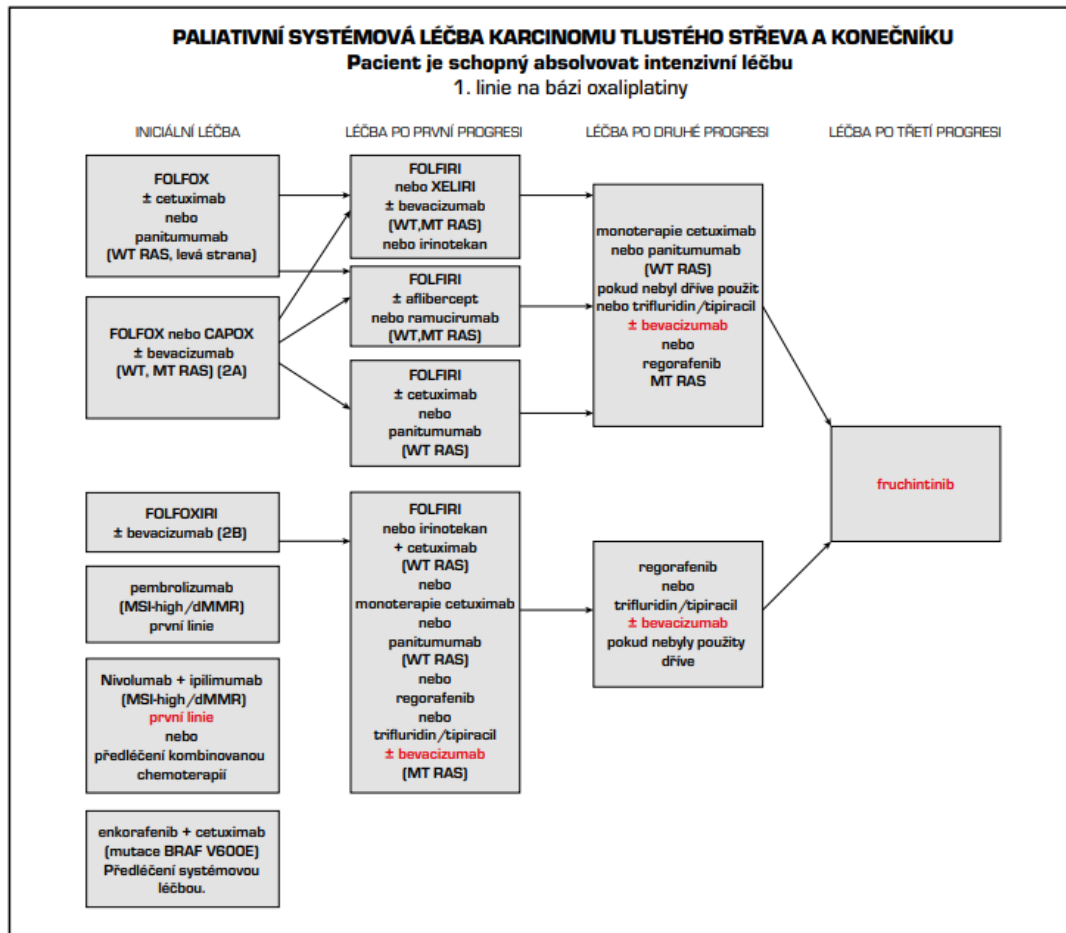
Postavení přípravku v managementu léčby

i) Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS)⁸

Kombinace nivolumabu s ipilimumabem je uvedena v aktuálních českých doporučení Modré knihy (1.3.2025) jako doporučená modalita imunoterapie u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem MSI-high, resp. dMMR v první linii nebo po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu. Po 4 cyklech této kombinace následuje monoterapie nivolumabem.

Dále je u kolorektálního karcinomu MSI-high/dMMR možno použít pembrolizumab v monoterapii, který je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.





Imunoterapie je alternativou ke kombinačním režimům na bázi kombinace fluorouracilu s oxaliplatinou nebo irinotekanem. Chemoterapeutické režimy v doporučení uváděné pro první linii léčby jsou následující:

**takto označené režimy nemají v indikaci kolorektálního karcinomu stanovenou trvalou úhradu*

FOLFOX – fluorouracil + oxaliplatin + leukovorin; CAPOX – kapecitabin + oxaliplatin; FOLFIRI – fluorouracil + irinotekan + leukovorin; mCAPIRI – kapecitabin + irinotekan; FOLFOXIRI – fluorouracil + oxaliplatin + irinotekan + leukovorin

Iniciální terapie (léčba 1. linie) pro cílovou skupinu pacientů (MSI-H/DMMR)

Pacienti	Na bázi	FOLFIRI ± cetuximab nebo panitumumab (levostranné tumory, WT RAS)
vhodní	irinotekanu	FOLFIRI ± bevacizumab (nebo mCAPIRI ± bevacizumab)
k intenzivní		FOLFOXIRI ± bevacizumab*
terapii	Na bázi	FOLFOX ± cetuximab či panitumumab (levostranné tumory, WT RAS)
	oxaliplatinu	FOLFOX ± bevacizumab
		CAPOX (=XELOX) ± bevacizumab
		FOLFOXIRI ± bevacizumab*

Pembrolizumab (MSI-H / dMMR) (hodnocená intervence)

Nivolumab+ipilimumab (MSI-H/dMMR)*

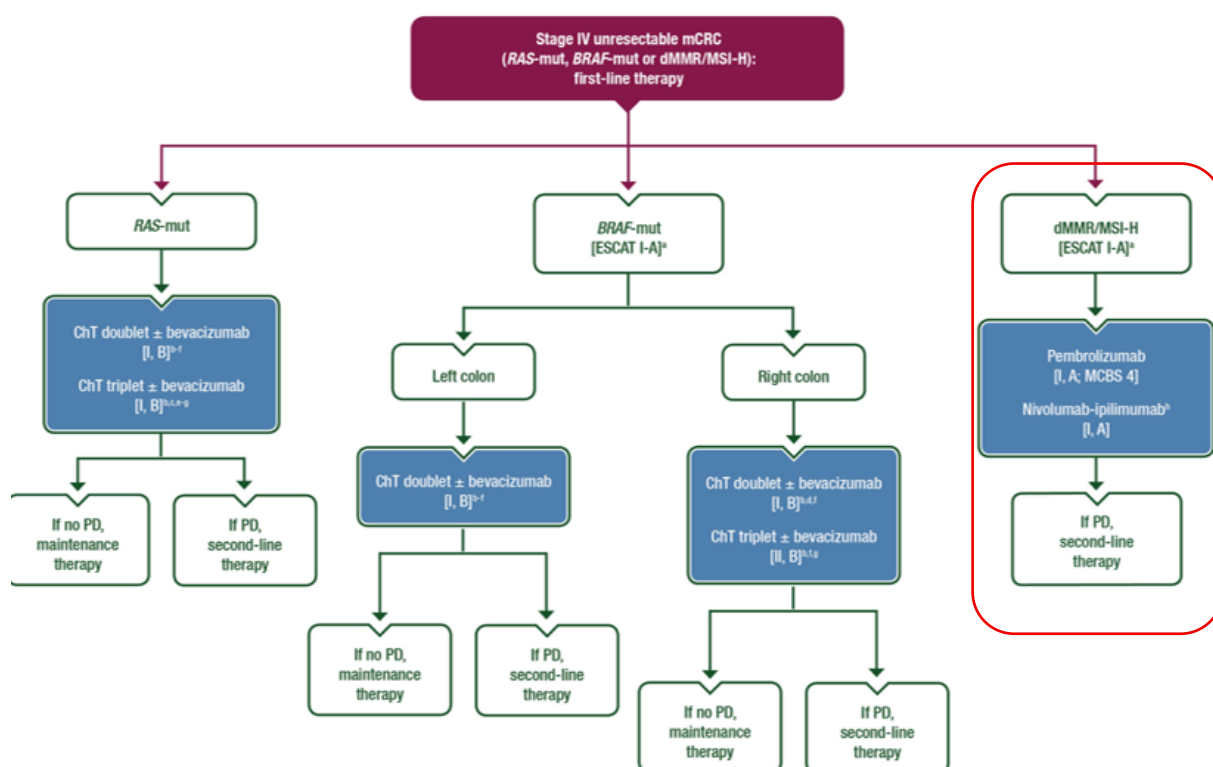
Ústav dále uvádí, že fluorouracil lze v rámci kombinačního režimu nahradit kapecitabinem za zachování obdobné účinnosti (viz metaanalýza srovnávající režimy FOLFOX a CAPEOX (XELOX) – Wang et al., 2012⁹).

Přidání cílené terapie anti-VEGF (bevacizumab) k chemoterapii je přínosem pro přežívání pacientů (HR_{PFS} = 0,72; 95% CI: 0,66-0,78; HR_{OS} = 0,84; 95% CI: 0,77-0,91)¹⁰.

Přidání cílené terapie anti-EGFR (cetuximab či panitumumab) k chemoterapii má obdobný přínos pro přežívání pacientů s nemutovaným RAS pro obě uvedené léčivé látky (cetuximab versus bevacizumab - $HR_{PFS} = 0,95$; 95% CI 0,84–1,08)¹¹.

Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je nutné znát stav mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni, mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF, ke zvážení je testování HER-2 a NTRK. Tato informace umožní plánovat dopředu léčbu ve více liniích. Onkogeny RAS představují negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu onkogenů RAS (wild type). Účinnost inhibitorů EGFR cetuximabu a panitumumabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je podobná.

ii) *European Society for Medical Oncology (ESMO¹²)*



Podle doporučení ESMO je monoterapie pembrolizumabem nebo kombinace nivolumab+ipilimab lékem volby v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu s dMMR/MSI-H.

iii) *Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN)^{13,14}*

Checkpoint inhibitory (včetně kombinace nivolumab a ipilimumab) jsou cílové populace pacientů s MSI-H/dMMR vhodných k imunoterapii lékem volby.

Alternativu představují kombinované režimy chemoterapie ± cílené terapie.

Závěr Ústavu:

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je podle Modré knihy⁸ i zahraničních guidelines (ESMO, NCCN)^{12–14} doporučován jako jedna z preferovaných terapií **v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází.**

Identifikace relevantních komparátorů

Standardem léčby pro cílovou populaci pacientů je imunoterapie. Na základě národních doporučených postupů⁸ je relevantním komparátorem **pembrolizumab**, který je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

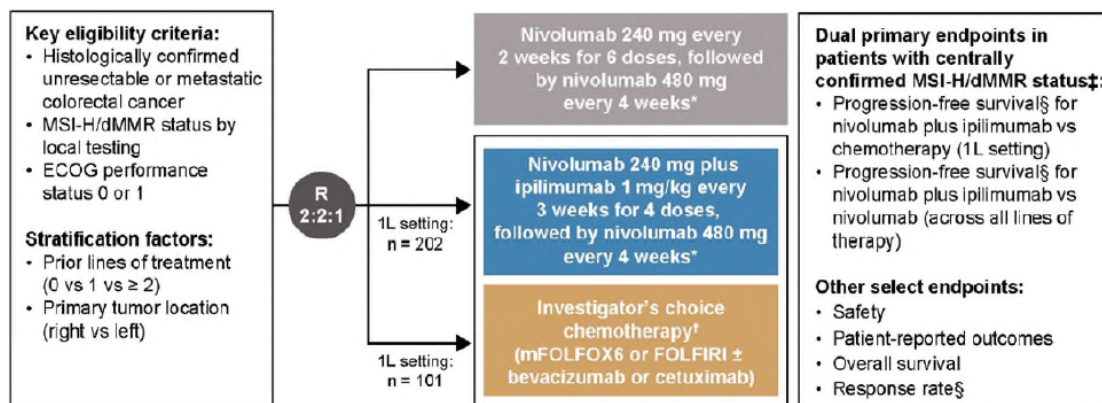
Chemoterapii Ústav nepovažuje za relevantní komparátor, neboť pro pacienty, kteří jsou indikováni k imunoterapii, již chemoterapie nepředstavuje obvyklý terapeutický postup.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem (NIVO+IPI) u dospělých pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem MSI-H nebo dMMR oproti chemoterapii byla hodnocena v randomizované, otevřené, multicentrické studii fáze III – **CheckMate 8HW**¹⁵.

Obrázek 1: Design studie CheckMate 8HW (vstupní kritéria, stratifikace, hodnocené intervence, dávkovací schéma, hodnocené outcomes)



Pacienti nepředléčení nebo s jednou předchozí léčbou metastatického onemocnění byli randomizováni (2:2:1) do skupin: NIVO+IPI, NIVO v monoterapii nebo zkoušejícím zvolená chemoterapie s cílenou léčbou (bevacizumab nebo cetuximab) nebo bez ní. Pacienti se dvěma nebo více předchozími léčbami neresekovatelného nebo metastatického onemocnění byli randomizováni (1:1) k NIVO+IPI nebo monoterapii NIVO. Pacientům, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přičítanému ipilimumabu, bylo povoleno pokračovat v monoterapii NIVO.

S ohledem na návrh podmínek úhrady se Ústav dále zabývá pouze hodnocením kombinované léčby NIVO+IPI vs. chemoterapie u pacientů naivních k systémové léčbě pokročilého onemocnění.

Obrázek 2: Charakteristika pacientů ve studii CheckMate 8HW

Table 1. Patient Demographics and Disease Characteristics at Baseline.*		
Characteristic	Nivolumab plus Ipilimumab (N=202)	Chemotherapy (N=101)
Median age (range) — yr	62 (21–86)	65 (26–87)
Age distribution — no. (%)		
<65 yr	117 (58)	46 (46)
≥65 yr	85 (42)	55 (54)
Sex — no. (%)		
Male	95 (47)	45 (45)
Female	107 (53)	56 (55)
Race — no. (%)†		
White	176 (87)	85 (84)
Asian	19 (9)	13 (13)
Black	2 (1)	2 (2)
Other	5 (2)	1 (1)
Geographic region — no. (%)		
United States, Canada, and Europe	133 (66)	71 (70)
Asia	19 (9)	11 (11)
All other regions	50 (25)	19 (19)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	111 (55)	52 (51)
1	91 (45)	49 (49)
Colorectal cancer stage at initial diagnosis — no. (%)§		
II	43 (21)	17 (17)
III	73 (36)	35 (35)
IV	85 (42)	49 (49)
Colorectal cancer stage at enrollment — no. (%)§		
IVA	80 (40)	43 (43)
IVB	60 (30)	27 (27)
IVC	62 (31)	31 (31)
Tumor location — no. (%)		
Right	138 (68)	68 (67)
Left	64 (32)	33 (33)
Sites of metastases by blinded review — no. (%)¶		
Liver	76 (38)	42 (42)
Lung	44 (22)	25 (25)
Peritoneum	84 (42)	43 (43)
Centrally confirmed MSI-H or dMMR status — no. (%)		
Yes	171 (85)	84 (83)
No	31 (15)	17 (17)
MSS and pMMR	21 (10)	12 (12)
MSS or pMMR‡	6 (3)	0
Other**	4 (2)	5 (5)

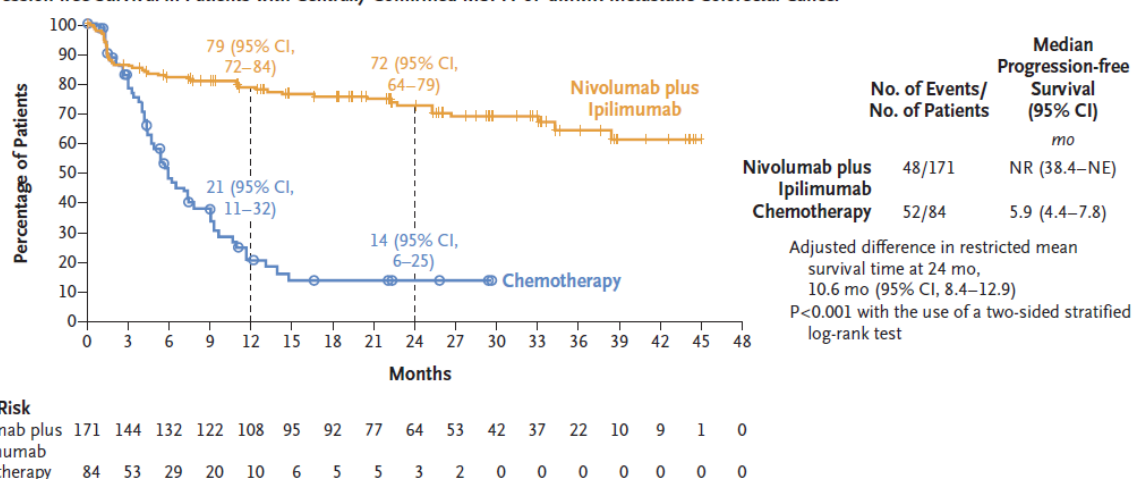
Table 1. (Continued.)		
Characteristic	Nivolumab plus Ipilimumab (N=202)	Chemotherapy (N=101)
PD-L1 expression — no. (%)††		
<1%	145 (72)	80 (79)
≥1%	43 (21)	12 (12)
BRAF, KRAS, and NRAS mutation status — no. (%)		
BRAF, KRAS, and NRAS all wild type	47 (23)	23 (23)
BRAF mutation	52 (26)	24 (24)
KRAS or NRAS mutation	43 (21)	21 (21)
BRAF and KRAS or NRAS mutation	5 (2)	2 (2)
Unknown	55 (27)	31 (31)
Clinical history of Lynch syndrome — no. (%)‡‡		
Yes	22 (11)	17 (17)
No	135 (67)	49 (49)
Unknown	44 (22)	30 (30)
Not reported	1 (<1)	5 (5)
Previous systemic therapies — no. (%)		
Any previous systemic therapy	67 (33)	32 (32)
Previous systemic therapy type — no./total no. (%)		
Neoadjuvant	7/67 (10)	5/32 (16)
Adjuvant	60/67 (90)	27/32 (84)
Metastatic§§	2/67 (3)	2/32 (6)

Primárním parametrem účinnosti studie bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené BICR podle kritérií RECIST. Další parametry účinnosti zahrnovaly např. objective response rate (ORR) hodnocenou BICR, celkové přežití (OS) a délku trvání odpovědi.

Výsledky: V rámci sledování mediánu 31,5 měsíce bylo u pacientů s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR PFS signifikantně lepší v rameni NIVO+IPI oproti chemoterapii. Podíl pacientů přežívajících bez progresu po 24 měsících byl 72 % (95% CI: 64;79) v rameni hodnocené intervence ve srovnání s 14 % (95% CI: 6;25) v kontrolním rameni. Vzhledem k tomu, že byl porušen předpoklad proporcionality rizik, nebylo vyhodnoceno HR, ale byly provedeny alternativní analýzy přežití bez progresu s cílem usnadnění interpretace výsledků z primární analýzy. Odhadovaná průměrná doba přežití po 24 měsících byla 19,2 měsíce (95% CI: 17,9;20,5) NIVO+IPI a 8,6 měsíce (95% CI: 6,7;10,4) u chemoterapie, což představuje rozdíl 10,6 měsíce (95% CI: 8,4;12,9).

Obrázek 3: PFS u pacientů MSI-H/dMMR ve studii CheckMate 8HW¹⁵

A Progression-free Survival in Patients with Centrally Confirmed MSI-H or dMMR Metastatic Colorectal Cancer



Výsledky PFS byly konzistentní s výsledky PFS dle zkoušejícího, benefit duální imunoterapie oproti chemoterapii byl pozorován i v případech předem definovaných analýzách podskupin pacientů.

Pozn. Ústav pro úplnost uvádí, že ve studii CheckMate 8HW¹⁶ bylo druhým primárním endpointem PFS u pacientů léčených NIVO+IPI ve srovnání s monoterapií NIVO, bez ohledu na předchozí systémovou léčbu metastatického onemocnění. I zde bylo při mediánu sledování 47 měsíců dosaženo statisticky signifikantně i klinicky delšího PFS ve prospěch kombinované léčby o 38 % (HR: 0,62 (95% CI:0,48;0,81), p=0,0003.

Vzhledem k vysokému podílu pacientů přežívajících v rameni hodnocené intervence bez progresu jsou data o celkovém přežití z interim analýzy v současné době nezralá.

Bezpečnost: Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) stupně ≥ 3 byl vyšší v rameni chemoterapie oproti NIVO+IPI (48 % vs. 23 %), výskyt závažných NÚ spojených s léčbou byl srovnatelný (16 % vs. 16 %). Mezi nejčastější NÚ v rameni hodnocené intervence vs. rameno chemoterapie patřily svědění (5 % vs. 22 %), průjem (51 % vs. 21 %), hypothyreóza (0 % vs. 16 %) a astenie (35 % vs. 14 %).

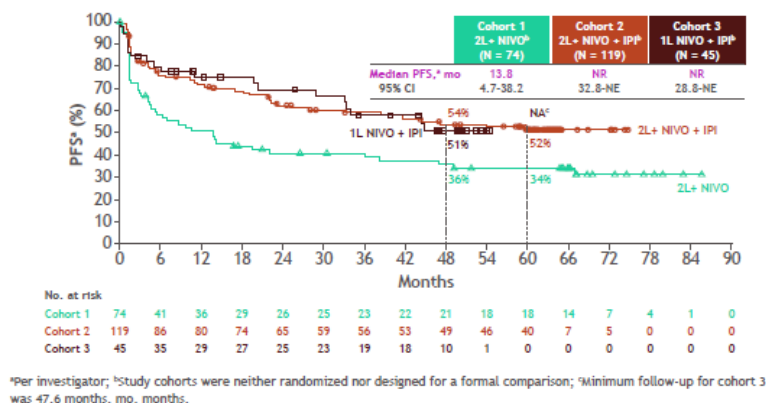
Výskyt nežádoucích účinků odpovídal zavedeným profilům jednotlivých léčiv a nebyl zjištěn žádné nové bezpečnostní riziko.

Závěr: Studie CheckMate 8HW¹⁵ doložila statisticky i klinicky významný přínos kombinace NIVO+IPI oproti chemoterapeutickým režimům FOLFOX, FOLFIRI, $\pm$ cílená terapie bevacizumabem, cetuximabem v primárním parametru PFS u pacientů v 1. linii pokročilého kolorektálního karcinomu MSI-high/dMMR. Profil toxicity posuzované terapie je příznivý (ve studii nebyla identifikována nová bezpečnostní rizika).

Ústav dále poukazuje dostupnost dat z randomizované, multicentrické, jednoramenné studie fáze II **CheckMate 142⁵** zabývající se účinností a bezpečností NIVO mj. u populace pacientů s MSI-H/dMMR metastatickým kolorektálním karcinomem. Pacienti byli zařazeni do několika kohort, přičemž hodnocená cílová populace naivních pacientů užívajících kombinaci NIVO+ IPI byla zařazena do kohorty C3 (N=45).

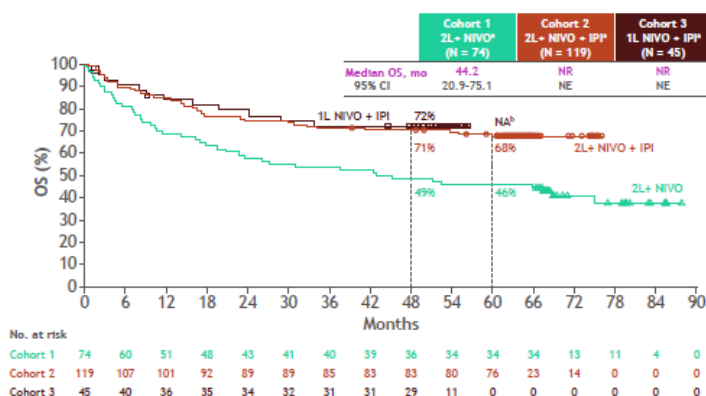
- Median PFS was 13.8 months in cohort 1 and not reached in cohorts 2 and 3 (Figure 2)
 - 48-month PFS rates were 36% (cohort 1), 54% (cohort 2), and 51% (cohort 3)
 - 60-month PFS rates were 34% (cohort 1), 52% (cohort 2), and not available for cohort 3

Figure 2. Progression-free survival



- Median OS was 44.2 months in cohort 1 and not reached in cohorts 2 and 3 (Figure 3)
 - 48-month OS rates were 49% (cohort 1), 71% (cohort 2), and 72% (cohort 3)
 - 60-month OS rates were 46% (cohort 1), 68% (cohort 2), and not available for cohort 3

Figure 3. Overall survival

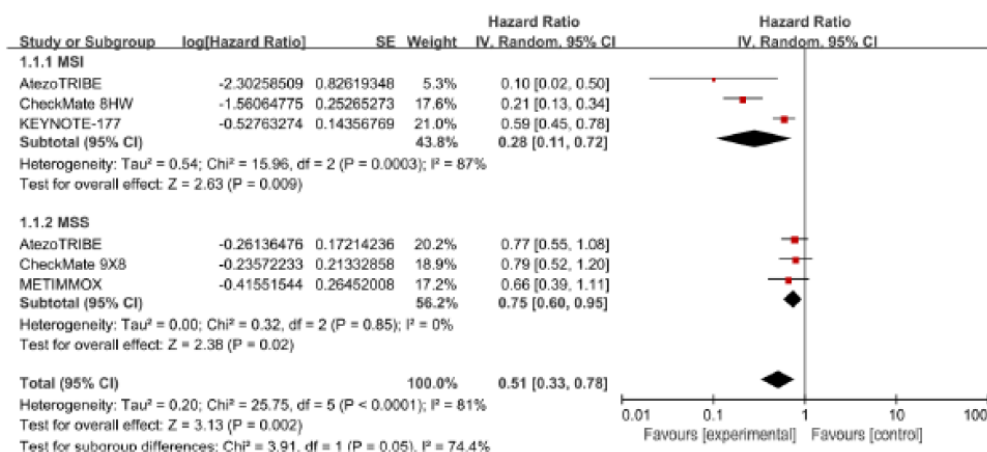


Závěr: Důkazy ze studie CheckMate142 na menším počtu pacientů ukazují, že kombinace NIVO + IPI byla spojena s dlouhodobějším přínosem pro přežití, protože mediány PFS a OS nebyly dosaženy ani po 64,2 měsících sledování. Většina NÚ byla stupně 1–2, přičemž NÚ stupně 3–4 se vyskytly u 9 (20 %) pacientů. Většina imunitně zprostředkovaných NÚ vymizela a byla zvládnutelná standardní léčbou.

Nepřímá srovnání – komparativní účinnost a bezpečnost NIVO+IPI oproti pembrolizumabu

Za účelem srovnání účinnosti a bezpečnosti jednotlivých check point inhibitorů u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) byla provedena síťová metaanalýza (NMA) **Chen et al., 2024¹⁷**, do které bylo zahrnuto celkem 7 studií (včetně hlavní registrační studie pembrolizumabu), sledován byl parametr PFS. V první linii léčby mCRC s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou byly srovnány terapeutické intervence: atezolizumab (studie AtezoTribe + standard of care (SOC), NIVO+IPI (studie CheckMate 8HW¹⁶), pembrolizumab (PEMBRO, studie KEYNOTE-177¹⁸) + SOC. Výsledky jsou shrnuty na Obrázku 5 a 6.

Obrázek 5: Srovnání PFS v první linii mCRC mezi hodnocenými intervencemi a SOC



Obrázek 6: Srovnání bezpečnosti NIVO+IPI, PEMBRO a SOC



Závěr:

Dle výsledků NMA v první linii MSI vykazuje hodnocená intervence NIVO+IPI statisticky významné prodloužení PFS ve srovnání se SOC (HR=0,28, 95% CI: 0,11-0,72). Z pohledu komparativní účinnosti lze pozorovat vyšší účinnost NIVO+IPI (HR: 0,21 (95% CI: 0,13; 0,34) oproti PEMBRO (HR: 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78), protože se intervaly spolehlivosti nepřekrývají. S ohledem na heterogenitu způsobenou zařazením studie AtezoTRIBE s nízkým počtem pacientů, je však výsledky nutné interpretovat s opatrností.

Kombinace NIVO+IPI zároveň lze ji považovat za srovnatelně bezpečnou oproti pembrolizumabu.

Žadatel dále pro porovnání účinnosti NIVO+IPI vs. PEMBRO předložil v režimu obchodního tajemství několik analýz nepřímého srovnání.

Na základě definované předmětné cílové populace byla identifikována jediná studie vhodná pro nepřímé srovnání - KEYNOTE-177¹⁸, která zkoumala účinnost přípravku PEMBRO ve srovnání s chemoterapií u pacientů s lokálně potvrzeným statusem dMMR/MSI-H mCRC.

Bylo provedeno ukotvené Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) umožňující adjustaci na základě faktorů ovlivňujících výsledek („treatment effect modifiers“), které zahrnovaly věk, výkonnostní skóre ECOG, stav mutace BRAF/KRAS/NRAS, strana primárního nádoru, jaterní metastázy, jaterní nebo plicní metastázy a region. Jelikož bylo zjištěno, že je porušen předpoklad proporcionality rizik, byl odhadnut časově proměnný poměr rizik.

Na základě publikovaných 5letých výsledků PFS ve studii KEYNOTE-177 a adjustovaných dat studie CheckMate8HW byla jako analýza scénářů provedena síťová metaanalýza (NMA).

Obrázek 7: Výsledky NMA založené na konstantním HR (Bayesovská, fixed effect)

Treatment	Chemotherapy	NIVO + IPI	PEMBRO
Chemotherapy	1.00 (1.00, 1.00)	3.41 (2.31, 5.04)	1.67 (1.27, 2.22)
NIVO + IPI	0.29 (0.20, 0.43)	1.00 (1.00, 1.00)	0.49 (0.30, 0.79)
PEMBRO	0.60 (0.45, 0.79)	2.04 (1.27, 3.28)	1.00 (1.00, 1.00)

Výsledky ukotvené MAIC i NMA prokazoval NIVO+IPI vs. PEMBRO vyšší účinnost (HR PFS 0,49 (0,30-0,79)). S ohledem na porušení proporcionality rizik mohou být tyto výsledky zkreslené a je nutno je interpretovat s opatrností.

Dále byla provedena neukotvená MAIC, tj. párování ramene NIVO + IPI s ramenem PEMBRO a odhad relativní účinnosti bez společného komparátoru „chemoterapie“. Oproti ostatním analýzám výsledky neukotveného MAIC prokázaly konzervativnější přínos NIVO+IPI (HR 0,63 (95% CI: 0,44; 0,90)).

Závěr: Na základě nepřímých srovnání Ústav akceptuje vyšší účinnost NIVO+IPI oproti PEMBRO v parametru PFS za srovnatelné bezpečnosti. Parametr OS nebyl v nepřímých srovnáních hodnocen.

Údaje z klinické praxe

Nejsou k dispozici.

Limitace klinické evidence

Limitaci ve studii Checkmate 8HW¹⁵ představují nezralá data parametru OS.

Komparativní účinnost vůči pembrolizumabu byla dále hodnocena v rámci nepřímých srovnání, ve kterých lze rovněž nalézt limitace (např. v ukotveném MAIC neschopnost vyvážení všech modifikátorů účinku léčby kvůli nedostupnosti publikovaných souhrnných statistik ve studii KEYNOTE-17, či heterogenita vstupních dat v případě NMA). Jelikož však limitace byly ze strany žadatele patřičně diskutovány, Ústav konstatuje, že nenalezl zásadní limitace klinických podkladů a klinický přínos LP OPDIVO pro účely stanovení úhrady ze zdravotního pojištění v posuzované indikaci považuje za prokázaný.

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 zařadil.

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 v předchozím správním řízení, sp. zn.: SUKLS262700/2020¹⁹ 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 (DDD) nivolumabu dle WHO²⁰ nebyla stanovena.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ²⁰	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
nivolumab	L01FF01	17,1429 mg	cyklicky	nestanovena	360 mg nivolumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, po níž následuje monoterapie nivolumabem podávaným intravenózně buď v dávce 240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut, nebo v dávce 480 mg každé 4 týdny po dobu 30 minut

Podle SmPC¹ přípravku OPDIVO je dávkování nivolumabu v referenční indikaci (léčba maligního melanomu) i v léčbě mUC 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny.

Stejné dávkování (480 mg každé 4 týdny) je uvedeno v doporučených postupech (Modrá kniha⁸).

ODTD byla stanovena dle výpočtu: $240/14$ (dní) =17,1429 mg.

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 úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek je zařazen 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 4070,7898 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 přírázky 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	23746,21436908 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)	4070,7898 Kč (23746,21436908 Kč/5,83331875)
40 mg	9498,4858 Kč (4070,7898 Kč/17,1429*40)
100 mg	23746,2145 Kč (4070,7898 Kč/17,1429*100)
120 mg	28495,4574 Kč (4070,7898 Kč/17,1429*120)
240 mg	56990,9147 Kč (4070,7898 Kč/17,1429*240)

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 4,15 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Česká republika a Rumunsko.

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 posuzovaného přípravku 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	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0223046	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML	54 438,24	56 990,91	64 496,55

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden 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 22. 9. 2025 (č. j. sukl381974/2025 v rámci obchodního tajemství) byly žadatelem v rámci odpovědi na výzvu k součinnosti (č. j. sukl354857/2025) předloženy aktualizované výsledky analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Ústav se níže vyjadřuje i k těmto aktualizacím.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání s komparátorem pembrolizumab v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých pacientů byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl semi-Markovův model, celoživotní (30 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie CHeckMate 8HW¹⁶, André et al., 2025. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-logistické funkce pro OS, lognormální pro PFS. Pro Time On Treatment (TOT) byla použita přímo sledovaná data z podkladové studie. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie CheckMate 8HW¹⁶, André et al., 2025, kde byla použita metoda EQ-5D-3L.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 3.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring, terapii následných linií, náklady spojené s koncem života. Zdrojem pro určení nákladů byla platná legislativa, dalším zdrojem pro určení nákladů bylo správní řízení (SUKLS232418/2024²¹), a náklady na hodnocený přípravek představovaly 64 496,55 Kč (návrh žadatele).

V žadatelem představeném základním scénáři je hodnocená intervence ve srovnání s pembrolizumabem dominantní (úspora 541 281 Kč při zisku 1,9 QALY). K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

Žadatel vyhověl Ústavu a v základním scénáři srovnával hodnocenou intervenci s pembrolizumabem. Ústav toto nastavení akceptuje.

Časový horizont

Žadatel v základním scénáři zvolil časový horizont 40 let. Vzhledem k tomu, že vstupní věk pacientů dle podkladové studie CheckMate8HW¹⁶ byl 60,9 let (naděje dožití u obecné populace této věkové skupiny je 20 let u mužů a cca 24 let u žen)²² a zároveň je kolorektální karcinom v pokročilém (metastatickém) stádiu onemocnění s nepříznivou prognózou, jelikož 5leté přežití pacientů se stádiem IV (metastazujícího) onemocnění nedosahuje ani 20 % (popsáno pro obecnou skupinu pacientů)², považuje Ústav zvolený časový horizont za nepřiměřeně dlouhý. Žadatel na žádost Ústavu upravil časový horizont na 30 let a Ústav toto nastavení akceptuje.

Nastavení modelu

Žadatel v žádosti použil pro modelaci doby do progresu parametr TTP na základě patientských dat ze studie CheckMate 8HW¹⁶. Na modelované TTP hodnocené intervence ze studie CM-8HW aplikoval HR z neukotveného MAIC pro PFS. Žadatel předložil alternativní scénář, který poskytl na výzvu Ústavu a který není založen na parametru TTP v rameni hodnocené intervence ani komparátoru pembrolizumabu. V tomto scénáři Ústav požadoval, aby byly náklady a přínosy modelovány výhradně na základě parametru PFS, bez aplikace HR pro TTP. Žadatel v odpovědi na

výzvu za tímto účelem předložil do analýzy scénářů scénář založený na ukotveném neupraveném naivním srovnání. Ústav konstatuje, že nadále zůstává nejistota použití HR pro PFS při modelaci TTP v ramenu pembrolizumabu, jelikož jde o rozdílné parametry a přenositelnost HR mezi nimi je tak zatížena nejistotou. Dále jistou limitaci Ústav spatřuje v tom, že parametr TTP nebyl oproti PFS definovaným end pointem klinické studie. Tuto nejistotu Ústav však považuje za ošetřenou žadatelem dodanými scénáři, jelikož výsledek zůstává pro oba scénáře dominantní.

Pro úplnost Ústav dodává, že použití HR pro PFS z neukotveného MAIC je konzervativnější než metodicky preferované použití HR pro PFS z ukotveného MAIC, a proto Ústav toto nastavení akceptuje.

Extrapolace

Pro extrapolaci TTP pro rameno nivolumab + ipilimumab (odhad přechodu mezi stavy PF-PD) požadoval Ústav použití lognormální funkce, jelikož tato funkce vykazuje lepší shodu v mediánu TTP s pozorovanými daty a má 2. nejlepší fit. Žadatel tomuto požadavku vyhověl. Ústav toto nastavení akceptuje.

Náklady

V souladu s požadavkem Ústavu aktualizoval žadatel náklady „Jednotkové náklady nežádoucích účinků“ dle Ceníkových listů Klasifikačního systému CZ-DRG verze 7.0.

Výsledky analýzy

Níže Ústav prezentuje výsledek základního scénáře analýzy nákladové efektivity, předložený žadatelem dne 22.9. 2025 (č. j. sukl381688/2025).

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	2 586 030 Kč	6,8	-	-	-
pembrolizumab	3 127 311 Kč	4,9	-541 281 Kč	1,9	dominantní

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 27. 6. 2025 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl253336/2025). Výsledek tohoto scénáře ukazuje nižší náklady při vyšším terapeutickém účinku.

Ústav upozorňuje, že hodnocená intervence je nákladově efektivní i při výši veřejné úhrady stanovené Ústavem v předmětném správním řízení.

Nejistota a analýzy senzitivity

- Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek: Srovnání založené na ukotveném MAIC (hodnota ICER -163 171 Kč/QALY)
- Srovnání založené na ukotveném naivním srovnání (hodnota ICER -263 231 Kč/QALY)
- Extrapolace generalizovaná gamma pro přechodové pravděpodobnosti PF-PD v rameni HI (hodnota ICER -339 026 Kč/QALY) a bez sdílení lahviček (hodnota ICER -389 606 Kč/QALY).

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 100 %.

Ústav podotýká, že žadatelem předložený Tornado diagram v odpovědi na výzvu stále obsahuje Net Monetary Benefit, zatímco Ústav požadoval ve výzvě doložit inkrement nákladů a inkrement přínosů.

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav v předložené analýze nenalezl zásadní limitace, jež by znemožňovaly relevantně posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých ve srovnání s pembrolizumabem ukazuje, že hodnocená intervence je dominantní, tj. hodnocená terapie je méně nákladná a zároveň představuje vyšší terapeutický přínos (úspora nákladů ve výši 541 281 Kč při zisku 1,9 QALY). Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání s komparátorem pembrolizumabem, v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých. Velikost cílové populace byla na základě panelu expertů (ze dne 27.5. 2025; předloženo v režimu obchodního tajemství) odhadnuta na 102 pacientů ročně a penetrace na trh představovala 70 % každoročně, což odpovídá celkem 72 pacientů nově zahajujících léčbu každoročně v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 64 496,55 Kč (návrh žadatele).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet -19 mil. Kč až -41 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného kombinací nivolumab + ipilimumab odpovídaly 1 641 492 Kč, léčeného nivolumabem 1 188 456 Kč, léčeného ipilimumabem 417 879 Kč a léčeného pembrolizumabem pak 1 912 207 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

Ústav akceptuje použití stejného komparátoru jako v analýze nákladové efektivity, a to pembrolizumab.

Počet pacientů

Žadatel předložil upravený dopad do rozpočtu s uvažovaným počtem 102 pacientů. Ústav toto nastavení akceptuje.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů pembrolizumab	102	102	102	102	102
	Náklady pembrolizumab (Kč)	195 045 114	311 686 704	313 947 228	315 847 896	317 465 514
	Náklady celkem (Kč)	195 045 114	311 686 704	313 947 228	315 847 896	317 465 514
Svět s intervencí	Počet pacientů pembrolizumab	31	31	31	31	31
	Počet pacientů HI	72	72	72	72	72
	Náklady pembrolizumab (Kč)	58 668 355	93 753 420	94 433 375	95 005 090	95 491 653

Náklady HI (Kč)	117 512 644	178 515 629	179 724 258	180 799 727	181 765 792
Náklady nivolumab (Kč)	85 080 303	144 365 086	144 365 086	144 365 086	144 365 086
Náklady ipilimumab (Kč)	29 915 530	29 915 530	29 915 530	29 915 530	29 915 530
Náklady celkem (Kč)	176 180 998	272 269 049	274 157 632	275 804 818	277 257 445
Dopad na rozpočet (Kč)	-19 380 184	-40 242 352	-40 620 283	-40 878 816	-41 048 066
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč)*	7 418 267	2 462 829	2 084 898	1 826 365	1 657 115
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč)**	-46 178 634	-82 947 533	-83 325 464	-83 583 997	-83 753 248

HI – hodnocená intervence

* Náklady na pembrolizumab + 20 % (dle žadatele)

** Náklady na pembrolizumab - 20 % (dle žadatele)

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 27. 6. 2025 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl253336/2025). Výsledek tohoto scénáře je příznivější.

Ústav vzal výše uvedené na vědomí a dodává, že i bez uzavření finančního ujednání považuje dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem, neboť generuje úsporu nákladů.

Posouzení výše dopadu na rozpočet dle rozhodovací praxe Ústavu

Ústav uvádí, že s ohledem na výsledek analýzy dopadu na rozpočet, který ukazuje úsporu nákladů není posouzení výše dopadu na rozpočet relevantní. Dopad na rozpočet generující úsporu nákladů lze považovat za souladný s veřejným zájmem.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých odhaduje 72 pacientů nově zahajujících léčbu ročně a ukazuje výsledek ve výši -19 až -41 milionů Kč (úspora) v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Nivolumab je hrazen v kombinaci s ipilimumabem v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou. Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1). Jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progresu onemocnění (verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů) nebo projevů nepřijatelné toxicity, pokud nastanou dříve, maximálně po dobu 24 měsíců. V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady (změna je vyznačena 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 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, kteří progredovali v průběhu nebo do šesti měsíců po ukončení léčby založené na platinových derivátech a kteří nebyli v minulosti léčeni cetuximabem;
- 5) v kombinaci s ipilimumabem u dospělých pacientů v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6);
- 6) v monoterapii k adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo 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 NSCLC 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 chemoterapií založenou na platině v neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem rekurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 %.
- 11) v kombinaci s ipilimumabem v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H).**

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).

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 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, maligního melanomu **a kolorektálního karcinomu** 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) **a kombinační léčby s ipilimumabem (u kolorektálního karcinomu)**. V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. V neoadjuvantní léčbě NSCLC jsou hrazeny maximálně 3 cykly terapie.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na účinnost a bezpečnost a veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Indikační omezení:

Ústavem stanovené znění indikačního omezení v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s MSI-H nebo dMMR je v souladu se zněním platného SmPC léčivého přípravku OPDIVO, vstupními kritérii registrační studie CheckMate 8HW¹⁵ i doporučenými postupy⁸. Upřesnění úhrady na 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem a následně nivolumabu v monoterapii do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity, maximálně po dobu 24 měsíců, rovněž vychází z designu registrační studie.

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0223046	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X24ML

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 54 438,24 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 (56 990,91 Kč) je vyšší než návrh žadatele (**54 438,24 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. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **změnil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

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 doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;
- 2) v monoterapii pokročilého světlbuněčného 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, 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 světlbuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6);
- 6) v monoterapii k adjuvantní léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo 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 NSCLC 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 chemoterapií založenou na platině v neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem rekurence s expresí PD-L1 větší nebo rovno 1 %.

11) v kombinaci s ipilimumabem v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H).

Pro úhradu ve všech indikacích musí být kumulativně splněny následující podmínky (pokud není dále uvedeno jinak):

a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;

b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčené;

c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);

d) pro úhradu kombinované léčby v indikaci pokročilého melanomu musí u pacienta být přítomen alespoň jeden z níže uvedených stavů: 1. hladina LDH u pacienta je větší než ULN 2. stádium nemoci M1b a vyšší 3. dva a více zasažených orgánů metastázami 4. slizniční melanom;

e) pacient netrpí aktivním intersticiálním onemocněním plic (při použití v léčbě NSCLC);

f) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);

g) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;

h) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);

i) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, pro indikaci renálního karcinomu menší nebo rovna 3x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5x ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5 x 10 na devátou /l, počet neutrofilů větší nebo roven 1,5 x 10 na devátou /l, počet trombocytů větší nebo roven 100 x 10 na devátou /l).

Léčba nivolumabem je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku 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 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, maligního melanomu a kolorektálního karcinomu 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) a kombinační léčby s ipilimumabem (u kolorektálního karcinomu). V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho

toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek. V neoadjuvantní léčbě NSCLC jsou hrazeny maximálně 3 cykly terapie.

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 výroku 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