



Vyvěšeno dne: 25. 6. 2026

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 do 31. 12. 2025 (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 léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML

zahájeném dne **19. 12. 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. SUKLS533275/2025, 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

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 jako „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	Doplňek názvu
0210772	OPDIVO	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 **mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově 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 pojištění 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 do 31. 12. 2025 (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 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 jankce 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)
- 11) v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali. Jedná se o pacienty, kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory.

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 léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity, pokud nastanou dříve. 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	Doplňk 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 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 **mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově 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 pojištění 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:**

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)
- 11) v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali. Jedná se o pacienty, kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory.

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 komorbidity) 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 léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity, pokud nastanou dříve. 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

Dne 19. 12. 2025 obdržel Ústav žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML

(dále jen „OPDIVO“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení sp. zn. SUKLS533275/2025.

Dne 9. 3. 2026 Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše a podmínek úhrady pod č. j. sukl107062/2026.

Dne 2. 4. 2026 Ústav vydal výzvu k součinnosti, ve které vyzval žadatele k doplnění farmakoekonomických dat. K tomu mu usnesením č. j. sukl133424/2026 stanovil lhůtu 10 dnů ode dne doručení tohoto usnesení.

Dne 17. 4. 2026 obdržel Ústav podání účastníka žadatele jako reakci na výzvu k součinnosti ze dne 2. 4. 2026 (č. j.: sukl146354/2026 a sukl146674/2026). Podklady předložené v režimu obchodního tajemství nebyly Ústavem zveřejněny.

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

Dne 10. 6. 2026 Ústav vydal první hodnotící zprávu, č. j. sukl194219/2026, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl194234/2026. 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 žadatele.

Dne 17. 6. 2026 obdržel Ústav podání žadatele č. j. sukl201699/2026, ve kterém se vyjadřuje k hodnotící zprávě vydané v předmětném správním řízení a žádá o neprodlené vydání nové pozitivní hodnotící zprávy. Ve svém podání žadatel rozporuje závěr Ústavu o nesplnění podmínky nákladové efektivity vůči komparátoru FOLFIRI + aflibercept. Žadatel uvádí, že při zpracování analýzy postupoval v souladu s požadavky uvedenými ve výzvě k součinnosti a že rozdíl mezi jeho přístupem a závěrem Ústavu vyplývá z odlišné interpretace požadovaného nastavení scénáře pro komparátor FOLFIRI + aflibercept. Současně žadatel namítá, že použití hazard ratio odvozeného z MAIC není vzhledem k nesplnění předpokladu proporcionality rizik metodicky optimálním přístupem a za vhodnější považuje použití MAIC-adjustovaných Kaplan–Meierových křivek. Přesto za účelem odstranění identifikovaných nedostatků doplnil výsledky Ústavem preferovaného scénáře pro komparátor FOLFIRI + aflibercept, včetně jednocestné analýzy senzitivity, analýzy scénářů a probablistické analýzy senzitivity. Žadatel uvádí, že doplněné výsledky potvrzují nákladovou efektivitu hodnocené intervence i vůči tomuto komparátoru, přičemž výsledný ICER činí 872 731 Kč/QALY a pravděpodobnost nákladové efektivity při hranici ochoty platit 1,2 mil. Kč/QALY dosahuje 98 %. Žadatel dále poukazuje na délku správního řízení a žádá Ústav o vydání nové pozitivní hodnotící zprávy a navazujícího rozhodnutí bez dalšího prodlení.

*K tomu Ústav uvádí, že vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu (viz část „6.1 Analýza nákladové efektivity“). Ústav dále doplňuje, že bere na vědomí argumentaci žadatele, že v případě „časově závislých endpointů“, zejména při porovnání imunoterapie a chemoterapie, nemusí být splněn předpoklad proporcionality rizik a že v takovém případě může být použití jedné hodnoty HR zatíženo nejistotou. Výhrada Ústavu však nesměřovala k použití MAIC-adjustovaných Kaplan–Meierových křivek jako takových, ale ke konkrétnímu nastavení základního scénáře pro komparátor **FOLFIRI + aflibercept**. **Pro tento komparátor nebylo předloženo samostatné přímé ani nepřímé srovnání s hodnocenou intervencí.** Žadatel v původním základním scénáři použil postup, ve kterém byla na extrapolované křivky PFS a OS **pro režim FOLFIRI + aflibercept aplikována hodnota HR odvozená z jiného srovnání, konkrétně ze srovnání NIVO+IPI versus FOLFIRI + bevacizumab.** Takový postup podle Ústavu přidává další „vrstvu modelových předpokladů“, neboť kombinuje údaje o průběhu přežití z jednoho komparátoru s relativním účinkem odvozeným z komparátoru jiného.*

Ústav proto požadoval, aby byl základní scénář pro FOLFIRI + aflibercept nastaven transparentněji: při zachování nákladů režimu FOLFIRI + aflibercept měly být použity přínosy odvozené ze srovnání NIVO+IPI versus FOLFIRI + bevacizumab. Tento přístup má několik výhod: omezuje počet strukturálních předpokladů, jasně odděluje nákladovou složku komparátoru od nejistoty účinnosti a umožňuje přezkoumatelně posoudit dopad tohoto konzervativnějšího předpokladu na ICER. Metodiky HTA obecně zdůrazňují potřebu transparentního popisu předpokladů modelu a dostatečného testování nejistoty v ekonomických hodnoceních.

Ústav zároveň nepovažuje tento přístup za bezlimitní. Jeho nevýhodou je zjednodušení, protože nepřenáší celý modelovaný průběh přežití ze studie s afliberceptem. V dané situaci jej však Ústav považoval za vhodnější pro základní scénář, neboť u režimu FOLFIRI + aflibercept nebylo k dispozici samostatné komparativní srovnání a původní scénář žadatele vedl k příznivějšímu výsledku. Doplněný Ústavem preferovaný scénář vedl k ICER 872 731 Kč/QALY, zatímco původní scénář činil 736 960 Kč/QALY, tedy šlo o konzervativnější odhad.

Dne 23. 6. 2026 Ústav vydal pod č. j. sukl205926/2026 druhou hodnotící zprávu (2.HZ), ve které navrhl rozšířit podmínky úhrady léčivým přípravkům OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem u dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl205940/2026 ze dne 23. 6. 2026. 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. Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 23. 6. 2026 Ústav obdržel podání žadatele (č. j. sukl207240/2026), ve kterém se vzdává práva na vyjádření se ke 2.HZ.

Dne 24. 6. 2026 Ústav obdržel podání účastníka Svaz (č. j. sukl208244/2026), ve kterém se vzdává práva na vyjádření se ke 2.HZ a sděluje Ústavu, že smluvní ujednání o dohodnuté ceně léčivého přípravku OPDIVO uzavřené se žadatelem, se vztahuje i na předmětné správní řízení. Účastník Svaz předkládá odkaz na Registr smluv, kde je předmětná smlouva, resp. dodatek zveřejněn.

Dne 24. 6. 2026 Ústav obdržel podání účastníka VZP (č. j. sukl208246/2026), ve kterém se vzdává práva na vyjádření se ke 2.HZ.

K tomu Ústav uvádí, že vzal výše podání všech účastníků řízení na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [13.62026]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Rozhodnutí o stanovení 2. dočasné úhrady LP OPDIVO, vedené pod sp. zn. SUKLS26297/2024 , které nabylo právní moci dne 1.7.2024.
3. Novotvary 2019-2021 ČR. Zdravotnická statistika ČR. Vydává Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR Praha 2, Palackého nám. 4 www.uzis.cz.
4. 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).

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. Ooki, A., Shinozaki, E. & Yamaguchi, K. Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current and Future Strategies. *J Anus Rectum Colon* **5**, 11–24 (2021).
7. Taieb, J. *et al.* Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. *Annals of Oncology* **30**, 1466–1471 (2019).
8. André, T. *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **383**, 2207–2218 (2020).
9. 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).
10. 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).
11. Tougeron D. *et al.*, 2020, Association des Gastro-entérologues Oncologues (AGEO). Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer*. 2020 Jul 1;147(1):285-296. doi: 10.1002/ijc.32879. Epub 2020 Feb 13. PMID: 31970760.
12. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. 1. 3. 2026. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/>.
13. 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.
14. 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).
15. 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).
16. ESMO Living Guideline, 07/2025, dostupné z <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer/metastatic-colorectal-cancer-esmo-guidelines-slide-set>.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon cancer, version 2.2026.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Rectal cancer, version 2.2026.
19. Colucci, G. *et al.* Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *JCO* **23**, 4866–4875 (2005).
20. Tournigand, C. *et al.* FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *JCO* **22**, 229–237 (2004).
21. Kawai, S. *et al.* Comparison of irinotecan and oxaliplatin as the first-line therapies for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* **21**, 116 (2021).
22. Rozhodnutí v revizním řízení s LP s obsahem afliberceptu, vedené pod sp. zn. SUKLS356375/2018, které nbylo právní moci dne 29.1.2019.
23. Rozhodnutí o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP LONSURF, vedené pod sp. zn. SUKLS187526/2016, které nabylo právní moci dne 8.9.2017.
24. Hodnotící zpráva - LP LONSURF, založená dne 7.1.2025 do spisu sp. zn. SUKLS221722/2024 pod č.j. suki9780/2025.

25. Overman, M. J. *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* **18**, 1182–1191 (2017).
26. Overman, M. J. *et al.* Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* **36**, 773–779 (2018).
27. Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ve správním řízení sp. zn. SUKLS344131/2021 ze dne 30. 6. 2022 nabylo právní moci dne 5. 7. 2022.
28. Overman MJ., Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142.
29. André, T. *et al.* Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology* **33**, 1052–1060 (2022).
30. OPDIVO - Assessment report, 20 May 2021 EMA/314215/2021, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
31. 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.
32. André, T. *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **391**, 2014–2026 (2024).
33. André T, Elez E, Lenz HJ, 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*. 2025;405(10476):383-395. doi:10.1016/S0140-6736(24)02848-4.
34. Giantonio, B. J. *et al.* Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO* **25**, 1539–1544 (2007).
35. Bidard, F.-C. *et al.* Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. *Annals of Oncology* **20**, 1042–1047 (2009).
36. Van Cutsem, E. *et al.* Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *JCO* **30**, 3499–3506 (2012).
37. Tabernero, J. *et al.* Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology* **16**, 499–508 (2015).
38. Bendell, J. C. *et al.* Axitinib or Bevacizumab Plus FOLFIRI or Modified FOLFOX-6 After Failure of First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase II Study. *Clinical Colorectal Cancer* **12**, 239–247 (2013).
39. Iwamoto, S. *et al.* FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Annals of Oncology* **26**, 1427–1433 (2015).
40. Grande, R. *et al.* Changing monoclonal antibody keeping unaltered the chemotherapy regimen in metastatic colorectal cancer patients: is efficacy maintained? *SpringerPlus* **2**, 185 (2013).
41. Koo, D. H. *et al.* A Phase II Study of Cetuximab (Erbix[®]) plus FOLFIRI for Irinotecan and Oxaliplatin-refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Korean Med Sci* **22**, S98 (2007).

42. Luan, L., Liu, Y. & Luan, L. A randomized Phase II clinical study of combining panitumumab and bevacizumab, plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer and KRAS mutation. *OTT* 1061 (2015) doi:10.2147/OTT.S81442.
43. Peeters, M. *et al.* Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* **28**, 4706–4713 (2010).
44. Cohn, A. L. *et al.* An Open-label, Single-arm, Phase 2 Trial of Panitumumab Plus FOLFIRI as Second-line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* **10**, 171–177 (2011).
45. Taieb, J. *et al.* Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *European Journal of Cancer* **175**, 136–157 (2022).
46. Stanovisko ČOS ČLS JEP ze dne 2. 5. 2024.
47. Rozhodnutí ve správním řízení o změně úhrady LP OPDIVO, sp. zn. SUKLS253325/2025, které nabylo právní moci dne 15.12.2025.
48. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a úhrady LP OPDIVO, sp. zn. SUKLS324431/2025, které nabylo právní moci dne 5.2.2026.
49. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
50. Kopetz, S. *et al.* Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* **381**, 1632–1643 (2019).
51. Van Cutsem, E. *et al.* Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *Targ Oncol* **11**, 383–400 (2016).
52. Hernández Alava, M., Pudney, S. & Wailoo, A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. NICE Decision Support Unit Report, University of Sheffield (2022). 25.3.2026 Dostupné z: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.
53. Ara, R. & Brazier, J. E. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health* **13**, 509–518 (2010).
54. Klimeš, J. *et al.* Doporučené postupy pro zdravotně- ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES). (2020).
55. Cenové reference a podklady pro stanovení úhrady založené do spisu dne 9. 3. 2026 pod č. j. sukl107062/2026.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované buněčné smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk a blokádu sekrece cytokinů. Tím, že se nivolumab na receptor PD-1 naváže, zabraňuje ligandům PD-L1 a PD-L2 v blokování T-buněk a zlepšuje tak schopnost imunitního systému hubit nádorové buňky.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Je žádáno o rozšíření podmínek trvalé úhrady nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu.

Ve výše uvedené indikaci byla posuzovaným léčivým přípravkům, jakožto vysoce inovativním (VILP), stanovena 2. dočasná úhrada ve správním řízení sp. zn. SUKLS26297/2024² (platnost dočasné úhrady do 1. 8. 2026).

Navrhovaná indikace je v souladu s registrovanými indikacemi léčivého přípravku OPDIVO dle SmPC¹.

Léčivé přípravky OPDIVO mají stanovenou trvalou úhradu v řadě terapeutických indikací (např. léčba nemalobuněčného karcinomu plic, melanomu, uroteliálního karcinomu, karcinomu hlavy a krku, renálního karcinomu, karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce). 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)³.

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., 2019⁴. 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 karcinom^{5,6}.

O prognostickém významu výskytu dMMR/MSI-H nejsou k dispozici jednoznačné důkazy – dle souborné publikace Zhao et al., 2019⁴ je dMMR/MSI-H spíše pozitivním prognostickým faktorem pro časná stadia onemocnění a negativním prognostickým faktorem pro metastatické stádium.

Z analýzy ACCENT⁷ vyplývá, že medián přežití po rekurenci onemocnění (stádium III) zůstává málo příznivý: pacienti se v mediánu dožívají zhruba 2¼ roku.

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^{10,11}.

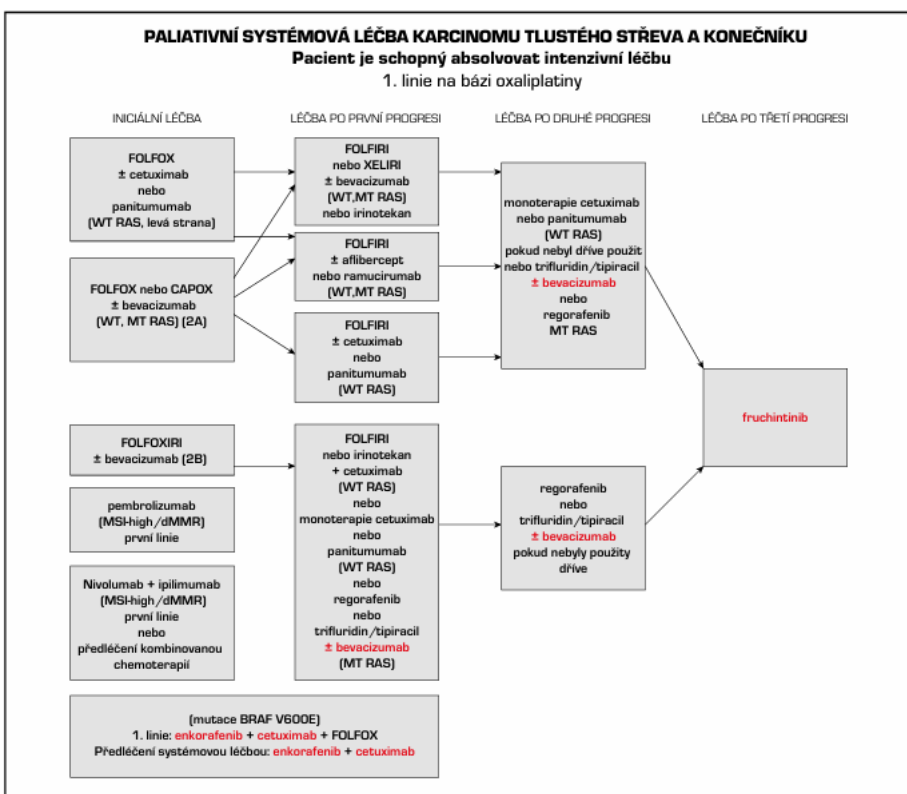
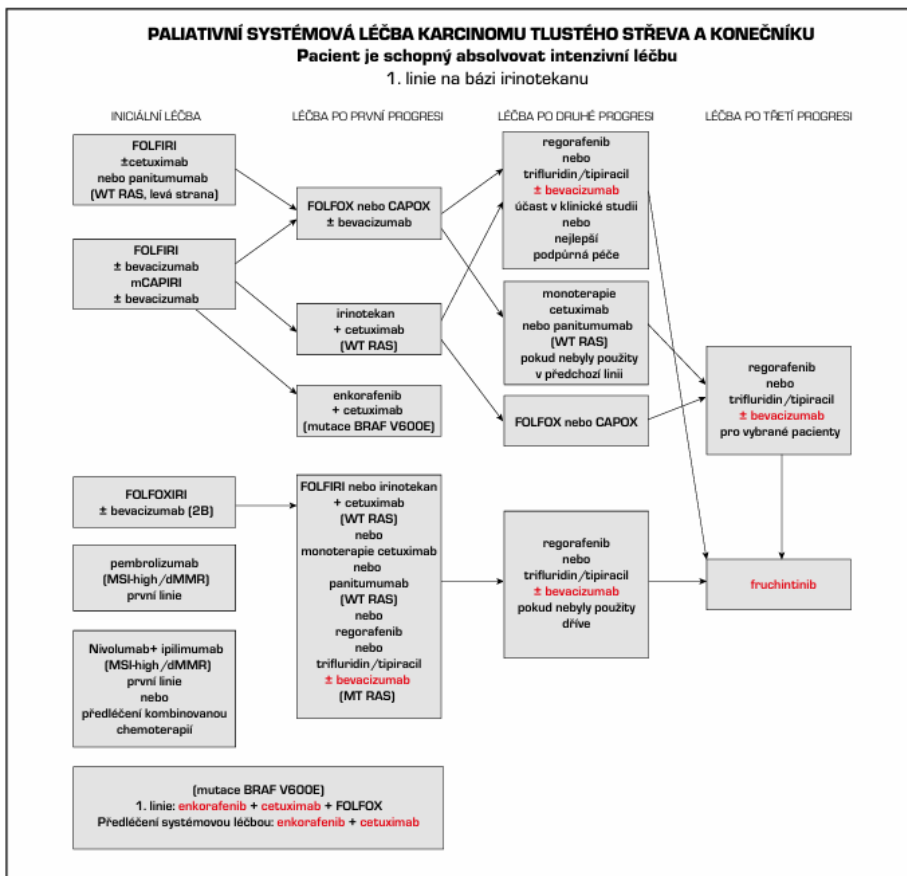
Robustnější údaje o přežívání pacientů s dMMR / MSI-H léčených v reálné klinické praxi (u nichž nebyla použita imunoterapie) poskytuje retrospektivní multicentrická studie z francouzské klinické praxe AGEO¹¹. Ta pro skupinu pacientů léčených aktivní terapií (z nichž většina byla ve velmi dobrém stavu výkonnosti ECOG PS 0-1) uvádí pro druhou linii léčby (n = 136) mediány PFS a OS následovně: medián PFS = 4,4 měsíců, medián OS = 21,6 měsíců. Medián věku všech zařazených pacientů přitom činil cca 65 let.

Postavení přípravku v managementu léčby

1) Doporučení ČOS ČLS JEP (Modrá kniha 2026)¹²

Kombinace nivolumabu s ipilimumabem je uvedena v aktuálních českých doporučení Modré knihy jako doporučovaná modalita imunoterapie u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem MSI-high, resp. dMMR v první linii nebo po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu.

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 + oxaliplatina + leukovorin; CAPOX – kapecitabin + oxaliplatina; FOLFIRI – fluorouracil + irinotekan + leukovorin; mCAPIRI – kapecitabin + irinotekan; FOLFOXIRI – fluorouracil + oxaliplatina + irinotekan + leukovorin

Iniciální terapie (léčba 1. linie) pro cílovou skupinu pacientů (MSI-H/dMMR, bez mutace BRAF V600E)		
Pacienti vhodní k intenzivní terapii	Na bázi irinotekanu	FOLFIRI ± cetuximab nebo panitumumab (levostranné tumory, WT RAS) FOLFIRI ± bevacizumab (nebo mCAPIRI ± bevacizumab) FOLFOXIRI ± bevacizumab*
	Na bázi oxaliplatiny	FOLFOX ± cetuximab či panitumumab (levostranné tumory, WT RAS) FOLFOX ± bevacizumab CAPOX (=XELOX) ± bevacizumab FOLFOXIRI ± bevacizumab*
		Pembrolizumab (MSI-H / dMMR) 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 CAPOX (XELOX) – Wang et al., 2012¹³).

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)¹⁴.

Přidání cílené terapie anti-EGFR (cetuximab či panitumumab) k chemoterapii má obdobný přínosem pro přežívání pacientů s nemutovaným RAS pro obě uvedené léčivé látky (cetuximab versus bevacizumab - $HR_{pFS} = 0,95$; 95% CI 0,84–1,08)¹⁵.

V rámci terapie je v různých liniích léčby možné použít režimy s bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem afliberceptem, a ramucirumabem. Cetuximab lze kombinovat s režimy FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekanem v monoterapii. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii s FOLFOX a FOLFIRI a v 2. linii s FOLFIRI. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem. Aflibercept lze kombinovat s FOLFIRI ve 2. linii léčby po progresi na režimu s oxaliplatinou. Pro léčbu ramucirumabem v 2. linii je požadována předléčenost bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Po progresi na 1. linii chemoterapie s bevacizumabem lze podat bevacizumab s chemoterapií také v 2. linii. Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinační léčby k ukončení/přerušení podávání chemoterapie, je léčba bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem nebo afliberceptem možná do progresu.

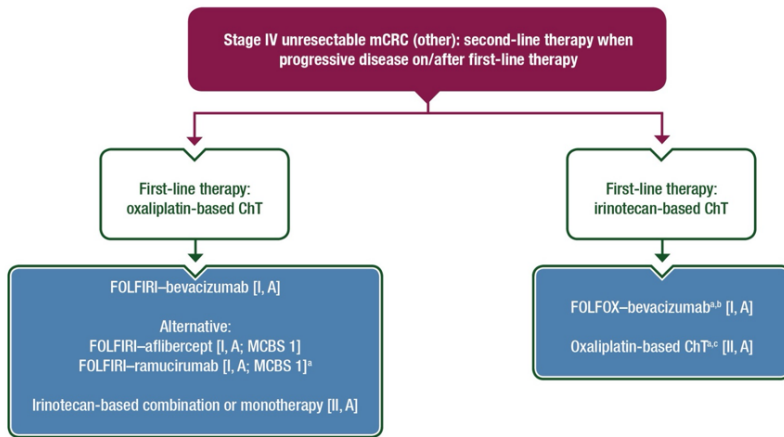
Přípravek tegafur/gimeracil/oteracil (LP Teysuno – nehrazen) lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem, s bevacizumabem nebo bez něj, k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem kvůli syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicitě, která se objevila při adjuvantní nebo metastatické léčbě.

U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, je doporučen trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v kombinaci s bevacizumabem (nehrazen), nebo lze použít trifluridin/tipiracil nebo regorafenib v monoterapii.

Pro hodně předléčené pacienty je vhodný fruchintinib (LP Fruzaqla - nehrazen), který je jako monoterapie indikován u pacientů, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby, včetně chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, oxaliplatiny a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek, a u kterých došlo k progresi nebo netolerují léčbu trifluridinem s tipiracilem nebo regorafenibem.

Účinnost inhibitorů EGFR cetuximabu a panitumumabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je obdobná. V případě progresu na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého.

2) Doporučení European Society for Medical Oncology (ESMO Living Guideline, 7/2025)¹⁶



Summary of recommendations	LoE, GoR
dMMR/MSI-H [ESCAT: I-A]	
For patients with tumours progressing after first-line chemotherapy, nivolumab–ipilimumab [ESMO-MCBS v2.0 score: 3] or pembrolizumab [ESMO-MCBS v2.0 score: 3] are recommended	III, B

Podle doporučení ESMO je (kromě možnosti chemoterapie s bevacizumabem, či afliberceptem nebo ramucirumabem) monoterapie pembrolizumabem nebo kombinace nivolumab+ipilimab lékem volby ve druhé linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu s dMMR/MSI-H.

3) Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN, verze 2.2026)^{17,18}

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 knihy i zahraničních guidelines (ESMO, NCCN) doporučován jako jedna z preferovaných terapií **v první i další linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází.**

Identifikace relevantních komparátorů

Na základě národních doporučení¹² a další evidence byly identifikovány jako relevantní komparátory tyto kombinační režimy (CHT +/- cílená terapie) - FOLFOX (fluorouracil + oxaliplatina) + bevacizumab, FOLFIRI (fluorouracil + irinotekan) +/- bevacizumab, FOLFIRI +/- cetuximab, FOLFIRI +/- panitumumab a FOLFIRI +/- aflibercept.

Režimy **FOLFOX a FOLFIRI** lze v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu považovat za **srovnatelně účinné**.^{19–21} Kombinace chemoterapie + cílené terapie (tzn. bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept) jsou rovněž **srovnatelně účinné** ^{12,22,17,18}

Ústav dále doplňuje, že na základě navržených podmínek úhrady je léčba zahajována u pacientů relabujících po prvoliniových režimech chemoterapie, přičemž postupem času se bude skupina předléčených fit pacientů (ECOG 0-1) kvůli dostupnosti imunoterapie již v první linii snižovat. Léčba posuzovaným režimem bude mít většinové

postavení ve druhé linii léčby, což bylo v režimu obchodního tajemství doloženo i panelem expertů v předchozích správních řízení sp. zn. SUKLS26297/2024².

Ústav pro úplnost uvádí, že pro pacienty předléčené více než 2 liniemi léčby (kteří již vyčerpali terapii platinovým derivátem, irinotekanem a fluoropyrimidinem a cílenou terapii, pokud k ní byli vhodní) jsou trvale hrazeny terapie regorafenibem (LP STIVARGA) a trifluridinem/tipiracilem (LP LONSURF). Podle platných podmínek úhrady je léčba regorafenibem hrazena jakožto alternativa léčby trifluridinem/tipiracilem. Léčba trifluridinem/tipiracilem byla ve správních řízení sp. zn. SUKLS187526/2016²³ a SUKLS221722/2024²⁴ hodnocena jako záchranná terapie po vyčerpání předchozích možností léčby s postavením v dalších liniích léčby metastatického kolorektálního karcinomu, proto Ústav nepovažuje LP STIVARGA a LONSURF za relevantní komparátor k hodnocenému režimu nivolumab + ipilimumab.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost kombinační léčby nivolumab + ipilimumab u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCC) s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (dMMR nebo MSI-H) po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu byla hodnocena ve studii **CheckMate142** (CA209142; **kohorta 2**)^{25,25,26}.

Design studie CheckMate 142:

- nezaslepená, multicentrická, otevřená, multikohortová studie fáze 2
 - kohorta 1: monoterapie nivolumabem u MSI-H mCRC
 - **kohorta 2: nivolumab + ipilimumab v MSI-H mCRC – předmětná kohorta**
 - kohorta 3: nivolumab + ipilimumab v MSI-H mCRC první linie
 - kohorta 4: nivolumab + ipilimumab + cobimetinib v pMMR/non-MSI-H mCRC
 - kohorta 5: nivolumab + BMS-986016 v MSI-H mCRC
 - kohorta 6: nivolumab + daratumumab u non-MSI-H mCRC

Cíle:

- **primární cíl:**
 - **ORR**; četnost dosažení objektivní odpovědi ORR hodnocená investigátory (CR, PR)
- **sekundární cíle:**
 - **ORR**; hodnocená nezávislou komisí
 - **DCR**; kontrola onemocnění (CR, PR, SD)
- **další vybrané:**
 - bezpečnost, PFS, **OS**
 - souvislost mezi expresí biomarkerů a účinností, HrQOL (QLQ-C30 a EQ-5D) aj.

Detailní popis designu studie (především základních charakteristik pacientů) a výstupů studie (účinnost a bezpečnost) bylo uvedeno již v rozhodnutí o první dočasné úhradě ve správním řízení sp. zn. SUKLS344131/2021²⁷, na které Ústav odkazuje.

Ústav dále uvádí vybrané charakteristiky a výstupy kohorty 2 (relevantní pro toto zhodnocení):

Charakteristika pacientů (n = 119)

- status dMMR nebo MSI-H
- progresse během/po předchozí léčbě fluoropyrimidinem (99 %), oxaliplatinou (93 %) nebo irinotekanem (73 %), nebo nebyla tato léčba netolerována

- **předléčenost (%):** Fluorouracil (99), oxaliplatin (93), irinotekan (73), VEGF inh. -bevacizumab, aflibercept (57), EGFR inh. - panitumumab, cetuximab (29)
- v případě předchozí adjuvantní léčby progrese během/do 6 měsíců po jejím dokončení
- velmi dobrý výkonnostní stav (PS 0-1 dle ECOG)
- zařazení nezávisle na PD-L1 statutu
- v 76 % předléčenost >2 liniemi systémové léčby

Výsledky²⁸⁻³⁰:

Tabulka 1: Shrnutí účinnosti kombinace nivolumab+ipilimumab u MSI-H/dMMR mCRC, studie CheckMate 142

	Per BICR			Per Investigator		
	Total (N = 119)	With 5FU-Oxa-Iri (N = 82)	Without 5FU-Oxa-Iri (N = 37)	Total (N = 119)	With 5FU-Oxa-Iri (N = 82)	Without 5FU-Oxa-Iri (N = 37)
ORR, n/N (%) (A) (95% CI)	73/119 (61.3) (52.0, 70.1)	48/82 (58.5) (47.1, 69.3)	25/37 (67.6) (50.2, 82.0)	77/119 (64.7) (55.4, 73.2)	52/82 (63.4) (52.0, 73.8)	25/37 (67.6) (50.2, 82.0)
DCR, n/N (%) (B) (95% CI)	98/119 (82.4) (74.3, 88.7)	68/82 (82.9) (73.0, 90.3)	30/37 (81.1) (64.8, 92.0)	96/119 (80.7) (72.4, 87.3)	68/82 (82.9) (73.0, 90.3)	28/37 (75.7) (58.8, 88.2)
BOR, n (%) (C)						
CR (95% CI)	24 (20.2) (13.4, 28.5)	16 (19.5) (11.6, 29.7)	8 (21.6) (9.8, 38.2)	15 (12.6) (7.2, 19.9)	10 (12.2) (6.0, 21.3)	5 (13.5) (4.5, 28.8)
PR (95% CI)	49 (41.2) (32.2, 50.6)	32 (39.0) (28.4, 50.4)	17 (45.9) (29.5, 63.1)	62 (52.1) (42.8, 61.3)	42 (51.2) (39.9, 62.4)	20 (54.1) (36.9, 70.5)
SD	27 (22.7)	22 (26.8)	5 (13.5)	25 (21.0)	19 (23.2)	6 (16.2)
PD	14 (11.8)	7 (8.5)	7 (18.9)	14 (11.8)	8 (9.8)	6 (16.2)
UTD	5 (4.2)	5 (6.1)	0	3 (2.5)	3 (3.7)	0
DOR (month)						
Min, Max (D)	1.9, 58.0+	1.9, 57.6+	8.9, 58.0+	1.4+, 58.0+	1.4+, 58.0+	8.9, 58.0+
Median (95% CI) (E)	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R. (39.36, N.A.)
Subjects with Ongoing Response (F)	31 (42.5)	19 (39.6)	12 (48.0)	37 (48.1)	24 (46.2)	13 (52.0)
PFS						
# Events / # Subjects (%)	51/119 (42.9)	37/82 (45.1)	14/37 (37.8)	51/119 (42.9)	35/82 (42.7)	16/37 (43.2)
Median (month) (95% CI) (E)	56.3 (30.3, N.A.)	56.3 (27.8, N.A.)	N.R. (16.5, N.A.)	N.R. (38.4, N.A.)	N.R. (32.8, N.A.)	N.R. (16.9, N.A.)
12 months PFS rate (95% CI)	70.6 (61.3, 78.0)	70.8 (59.4, 79.6)	70.1 (52.5, 82.2)	72.5 (63.4, 79.7)	73.9 (62.9, 82.2)	69.3 (51.4, 81.7)
24 months PFS rate (95% CI)	63.2 (53.6, 71.3)	63.9 (52.1, 73.5)	61.7 (44.0, 75.2)	63.0 (53.4, 71.2)	65.5 (53.7, 74.9)	57.8 (39.9, 72.0)
36 months PFS rate (95% CI)	56.9 (47.1, 65.6)	54.5 (42.3, 65.1)	61.7 (44.0, 75.2)	60.0 (50.2, 68.4)	60.8 (48.8, 70.9)	57.8 (39.9, 72.0)
48 months PFS rate (95% CI)	54.5 (44.6, 63.5)	50.8 (38.5, 61.9)	61.7 (44.0, 75.2)	52.8 (42.6, 62.0)	51.9 (39.3, 63.0)	54.4 (36.5, 69.2)
OS						
# Events / # Subjects (%) (E)				35/119 (29.4)	23/82 (28.0)	12/37 (32.4)
Median OS (month) (95% CI)				N.R. (N.A., N.A.)	N.R. (N.A., N.A.)	N.R. (41.2, N.A.)
12 months OS rate (95% CI)				84.9 (77.1, 90.2)	87.8 (78.5, 93.2)	78.4 (61.4, 88.5)
24 months OS rate (95% CI)				74.8 (66.0, 81.6)	75.6 (64.8, 83.5)	73.0 (55.6, 84.4)
36 months OS rate (95% CI)				71.4 (62.3, 78.6)	71.9 (60.8, 80.3)	70.3 (52.8, 82.3)
48 months OS rate (95% CI)				70.5 (61.4, 77.9)	71.9 (60.8, 80.3)	67.5 (49.9, 80.0)

Confirmed best overall response where response designations before start of subsequent therapy contribute to the BOR determination.

Abbreviations: BICR - blinded independent central review; BOR - best overall response; CI - confidence interval; CR - complete response; DCR - disease control rate; DOR - duration of response; N.A. - not available; N.R. - not reached; ORR - objective response rate; OS - overall survival; PFS - progression-free survival; PR - partial response; SD - stable disease; UTD - unable to determine

(A) CR+PR.

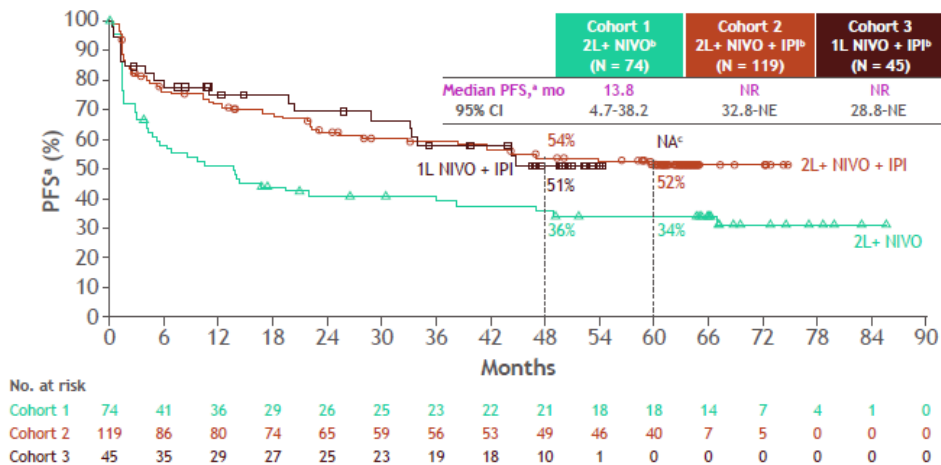
(B) CR+PR+SD (for at least 12 weeks).

(C) Per RECIST 1.1 criteria, confirmation of response required.

(D) Symbol + indicates a censored value.

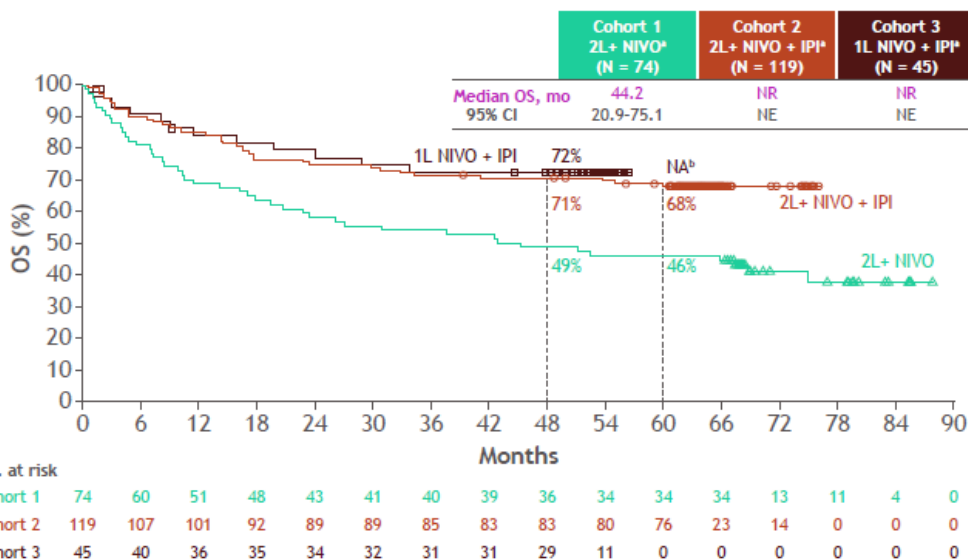
(E) Median computed using Kaplan-Meier method.

(F) Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis and excludes responders censored prior to 8 weeks of the clinical data cutoff date if a patient is still in the first 24 weeks follow-up period, otherwise, the window is 14 weeks.



Obrázek 1: Výsledky PFS ve studii CheckMate142³¹

Medián PFS nebyl u pacientů léčených kombinací nivolumab + ipilimumab dosažen, po pěti letech sledování přeživalo bez progresse 52 % pacientů.



Obrázek 2: Výsledky OS ve studii CheckMate142³¹

Medián OS nebyl u pacientů léčených kombinací nivolumab + ipilimumab dosažen, po pěti letech sledování přeživalo 68 % pacientů, přičemž KM křivky OS naznačují, že po 18 měsících nastává výrazná fáze plató. Pacienti, kteří na léčbu odpovídají, pravděpodobně přežívají během dlouhodobého období následného sledování. Objektivní odpovědi dle posouzení zkoušejícího bylo dosaženo u 65 % pacientů.

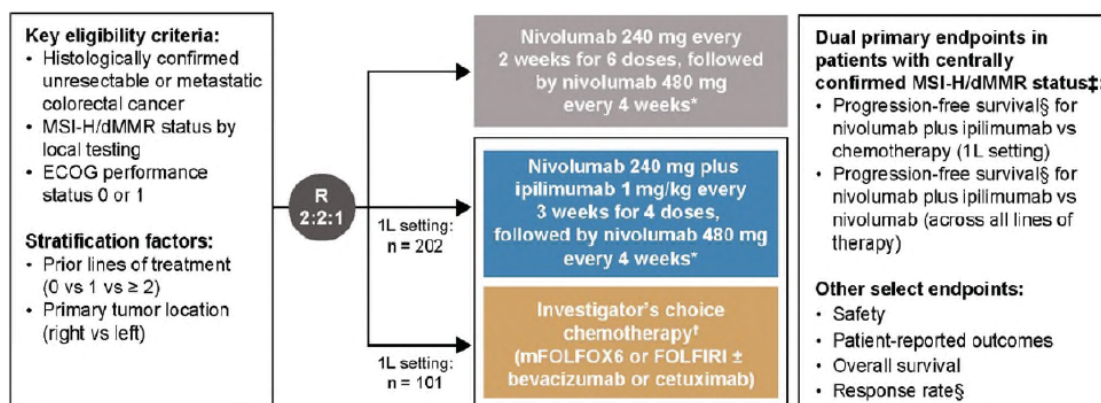
Bezpečnost: Profil toxicity terapie kombinací nivolumab + ipilimumab se jeví jako přijatelný (viz ISŘ sp. zn. SUKLS344131/2021²⁷), studie neupozornila na žádná nová bezpečnostní rizika. Většina NÚ byla stupně 1–2, přičemž NÚ stupně 3–4 se vyskytly u 9 (20 %) pacientů. Většina imunitně zprostředkovaných NÚ vymizela a byla zvládnutelná standardní léčbou.

Závěr Ústavu ke studii CheckMate 142:

Výsledky CheckMate 142 dokazují, že kombinace nivolumab + ipilimumab představuje zásadní přínos u populace pacientů s MSI-H/dMMR mCRC, kde je velmi špatná prognóza a účinné možnosti léčby nejsou k dispozici. Více než

68 % pacientů přeživalo po 5 letech sledování; výsledky v ostatních parametrech (PFS, ORR, bezpečnost atp.) zůstávají konzistentní s předchozími analýzami, přičemž výsledky dlouhodobého sledování prokazují vyšší účinnost hodnocené intervence oproti výsledkům známým v době stanovení první dočasné úhrady²⁷. Dostupná data naznačují, že kombinace nivolumab + ipilimumab bude mít u části pacientů s MSI-H/dMMR mCRC kurativní potenciál. Bezpečnost hodnoceného režimu je akceptovatelná.

Účinnost a bezpečnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem (NIVO+IPI) u dospělých pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem MSI-H nebo dMMR oproti chemoterapii byla dále hodnocena v randomizované, otevřené, multicentrické studii fáze III – **CheckMate 8HW**^{32,33}.



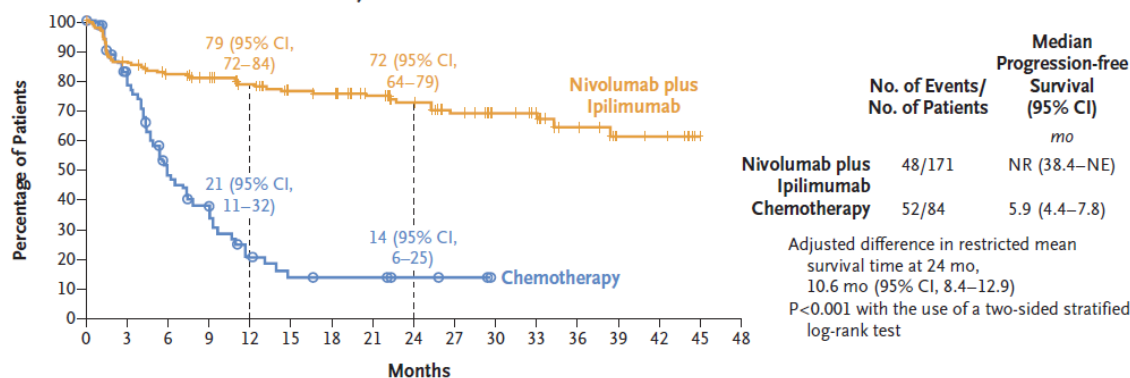
Obrázek 3: Design studie CheckMate 8HW (vstupní kritéria, stratifikace, hodnocené intervence, dávkovací schéma, hodnocené outcomes)

Pacienti nepředlčení 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.

Duálním primárním parametrem účinnosti studie bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené BICR podle kritérií RECIST ve skupině NIVO+IPI vs. CHT v 1. linii a ve skupině NIVO+IPI vs. NIVO ve všech liniích). Další parametry zahrnovaly např. objective response rate (ORR) hodnocenou BICR, celkové přežití (OS), délku trvání odpovědi, bezpečnost.

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).

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



No. at Risk

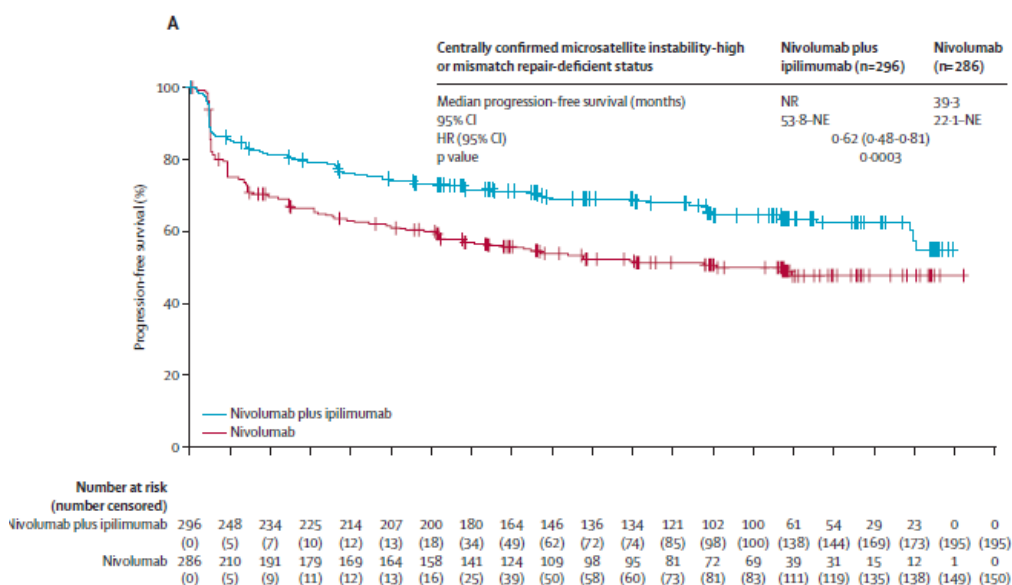
Nivolumab plus ipilimumab	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Chemotherapy	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

Obrázek 4: PFS u pacientů MSI-H/DMMR ve studii CheckMate 8HW³²

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

Léčba NIVO+IPI rovněž prokázala statisticky signifikantní a klinicky významné zlepšení přežití bez progresse oproti nivolumabu 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).

Medián přežití bez progresse nebyl u léčby NIVO+IPI dosažen (95% CI 53,8 až nedosažen) a u nivolumabu činil 39,3 měsíce (22,1 až nedosažen).



Obrázek 5: PFS u pacientů MSI-H/DMMR ve studii CheckMate 8HW³³

Vzhledem k vysokému podílu pacientů přežívajících v ramenech hodnocené intervence bez progresse jsou data o celkovém přežití z interim analýz 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 8HW doložila statisticky i klinicky významný přínos kombinace NIVO+IPI oproti chemoterapeutickým režimům FOLFOX, FOLFIRI, ± cílená terapie bevacizumabem, cetuximabem v primárním parametru PFS u pacientů v 1. linii, resp. oproti monoterapii nivolumabem ve všech liniích pokročilého kolorektálního karcinomu MSI-high/dMMR. Profil toxicity posuzované terapie je příznivý (ve studii nebyla identifikována nová bezpečnostní rizika).

Komparativní účinnost

Z důvodu absence přímých srovnání posuzované kombinace nivolumab + ipilimumab s relevantními komparátory (CHT +/- biologická/cílená terapie) byla dále předložena evidence zahrnující nepřímá srovnání (MAIC v režimu obchodního tajemství, naivní srovnání) a další podklady.

Žadatel provedl systematický přehled literatury (SLR) za účelem shromáždění všech relevantních publikací zahrnující komparátory s dostupnými údaji parametrů PFS a OS. KM křivky přežití byly digitalizovány za účelem odvození odhadu patientských dat, ze kterých byly dále generovány křivky extrapolací v celoživotním horizontu. V případě více studií pro jednotlivý režim byla data zpoolována.

Přehled studií zahrnutých v nepřímých srovnání

Terapie poskytující komparativní rameno do ITC	Studie	ITT (celková populace; n)	Medián OS měs. (95% CI; měsíce)
FOLFOX + bevacizumab	Giantonio, 2007 (ECOG-3200) ³⁴	286	12,9 (NR-NR)
FOLFIRI	Bidard, 2009 (OPTIMOX-1) ³⁵ Van Cutsem E, 2016 (VELOUR) ³⁶ Taberero, 2015 (RAISE) ³⁷	112; 109 614 536	NR; - 12,1 (11,1-13,1) 13,3 (12,4-14,5)
FOLFIRI + bevacizumab	Bendell, 2013 ³⁸ Iwamoto, 2015 ³⁹	51 181; 188	15,7 (NR-NR) 16,3 (14,1-21,2); 17,0 (14,6-19,1)
FOLFIRI + cetuximab	Grande, 2013 ⁴⁰ Koo, 2007 ⁴¹ Luan, 2015 ⁴²	54 31 27	14,0 (11-17,9) 10,9 (3,8-18) 9,1 (NR-NR)
FOLFIRI + panitumumab	Peeters, 2010 ⁴³ Cohn, 2011 ⁴⁴	303; 238 64; 45	14,5 (13-16,1); 11,8 (10,4-13,3) 11,5 (9-17,5); 7,1 (5,3-10,8)
FOLFIRI + aflibercept	Van Cutsem, 2016 ³⁶	612	13,5 (12,5-14,95)
Terapeutický mix	Tourgeron, 2020 ¹¹	342 (220 dMMR/MSI-H)	26,3 (21, 6 dMMR/ MSI-H)

Z výše uvedených výstupů žadatel dále vycházel pro analýzy:

1) Adjustovaná srovnání metodou MAIC (*Matching-adjusted indirect comparison*)

Metodika: Do srovnání byla použita patientská data (IPD) z podkladové studie CheckMate 142 a základní souhrnné charakteristiky ze studií zahrnující komparátory za účelem poskytnutí výsledků PFS/OS napříč „vyváženými“ populacemi.

Postup provedení jednotlivých MAIC včetně výsledků byl podrobně popsán, nicméně Ústav se k němu podrobněji nevyjadřuje, jelikož byl předložen v režimu obchodního tajemství. Z předložené metodiky nicméně vyplývá, že se žadatel pokusil upravit všechny známé a dostupné modifikátory účinku a prognostické faktory mimo statut MSI-H/dMMR (viz dále „Limitace klinické evidence“).

Výsledky a závěr: Ze všech výstupů jednotlivých nepřímých srovnání (ITC) vyplývá, že hodnocená intervence vede k významnému snížení rizika progresu i úmrtí a k prodloužení střední doby přežití oproti všem komparátorům, nezávisle na zvoleném komparátoru i nezávisle na přítomnosti cílené terapie (CHT +/- cílená terapie).

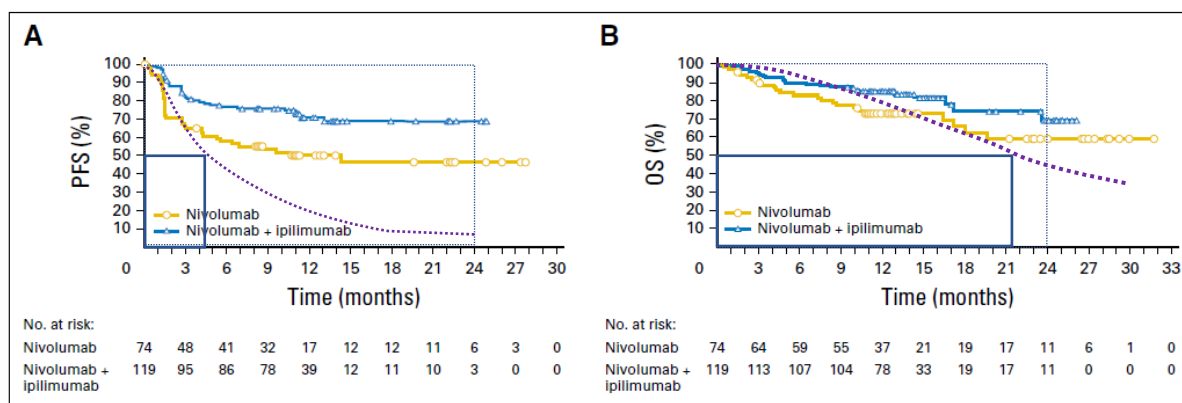
Ústav pro úplnost uvádí, že v MAIC byli v komparátorových ramenech zahrnuti pacienti nezávisle na statutu dMMR/MSI-H (z důvodu data zahájení těchto „historických“ studií, kdy nebyl v dané době tento status znám). Z literatury je známo, že je přibližné zastoupení statutu MSI (*microsatellite unstable*) zahrnující dMMR a MSI-H je okolo 10–20 % u lokalizovaných a 4–5 % u metastatických forem CRC. Lokalizované MSI CRC (časné formy) vykazují lepší prognózu než lokalizované mikrosatelitní stabilní (MSS) CRC. Přičemž MSI představuje nezávislý prognostický faktor u několika podtypů tohoto karcinomu a je také spojen s rozdílnými odpověďmi na obecně na chemoterapii jakožto standardní terapii, avšak z literatury vyplývá, že toto bylo potvrzeno především pro časné fáze onemocnění – což není případ tohoto hodnocení. V případě metastatického onemocnění (mCRC) zůstávají údaje ohledně prognostické hodnoty stavu MSI na účinnost standardní terapie kontroverzní. Dostupné údaje v některých případech dokonce naznačují vyšší přínos v případě podání CHT u pacientů se zachovalým statutem mikrosatelitních oprav (MSS mCRC). RWE data¹¹ francouzské klinické praxe tento fakt podporují, poskytují konzistentní výstupy v mediánu OS, a to specificky pro dMMR/MSI-H mCRC, (medián OS nepřesahuje ani zde 2 roky (cca 22 měsíců)).

Ústav uzavírá, že léčba MSI-H/dMMR mCRC v dalších liniích léčby je v současné době omezena na použití konvenční CHT případně v kombinaci s biologickou/cílenou léčbou. Přínos konvenční léčby pro tuto skupinu pacientů (oproti obecné populaci mCRC) není zcela objasněn kvůli omezeným údajům dostupným pro tuto malou podskupinu pacientů.⁴⁵ Nicméně data z RWE dokládají, že konvenční léčba (včetně kombinace s biologickou léčbou) nevede k prodloužení mediánu OS nad 2 roky a není kurativního záměru (na rozdíl od kombinace NIVO + IPI) ani pro dMMR/MSI-H mCRC populaci (posuzovanou v tomto správním řízení).

2) Naivní srovnání s RWE

Ústav pro úplnost uvádí, že neupravené (naivní) srovnání s daty z francouzské klinické praxe (RWE; Tougeron, 2020)¹¹ poskytuje pouze orientační odhad srovnání PFS/OS dosažených s posuzovanou intervencí s režimy na bázi chemoterapie užívanými v klinické praxi (dle výběru lékaře – z francouzské klinické praxe). Nicméně z důvodu delšího dosaženého mediánu OS standardní terapie (tj. mixu terapeutických režimů) a hodnocení čistě pacientů se statutem dMMR/MSI-H lze (i přes četné limitace plynoucích z neupravených charakteristik) považovat výstupy za konzervativnější (tj. ve výsledku více podhodnocující hodnocenou intervenci) a tuto evidenci lze považovat za podpůrný důkaz k doložení orientačního komparativního přínosu vůči standardním režimům.

Odhad pro parametry PFS a OS (CheckMate 142 a RWE):

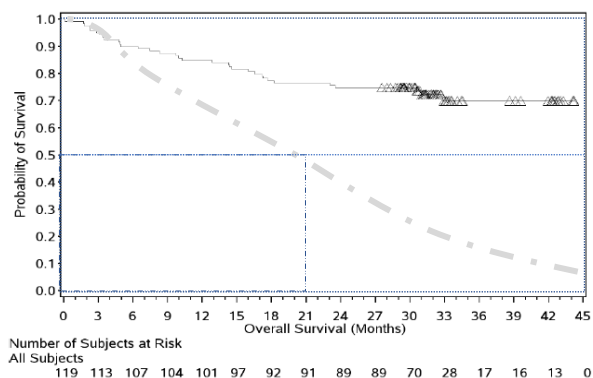


Posuzovaná terapie (nivolumab + ipilimumab, Checkmate 142) – *modré křivky*

Monoterapie nivolumabem (paralelní rameno studie Checkmate 142) – *okrové křivky*

Orientačně doplněny šrafované tak, aby procházely body mediánů PFS a OS popsanych pro terapeutický mix dle francouzské klinické praxe – *fialové křivky*

Ve zprávě EMA (CHMP Assessment Report)³⁰ jsou k dispozici zralejší data celkového přežívání pacientů. Tyto údaje je možné považovat za spolehlivé cca do 30–33 měsíců sledování (poté dochází k výraznému cenzuringu (přerušovaně a velmi orientačně doplněna křivka odpovídající mediánu OS z RWE dat):



Výsledky a závěr: Při orientačním srovnání s kohortou z francouzské klinické praxe¹¹, lze mít za klinicky významný přínos kombinace nivolumab + ipilimumab jak pro přežití pacientů bez progresu (pro praxi popsaný medián PFS na chemoterapii nedosahoval ani půl roku¹¹, zatímco u hodnocené kombinace se ve studii CheckMate 142 se události PFS blíží mediánu až ve 48 měsících). Dále při předpokládaném mediánu celkového přežívání pacientů s dMMR / MSI-H okolo 21–23 měsíců by již prodloužení mediánu OS na hodnotu 64 měsíců znamenalo prodloužení předpokládané doby života o cca 200 %. Mediánu OS nebylo u hodnocené intervence dosaženo ani po 64 měsících²⁸, přičemž naivní srovnání naznačuje, že kombinace nivolumab + ipilimumab prodlužuje ve srovnání s režimy chemoterapie střední dobu celkového přežití o nejméně 200 %.

Závěr Ústavu ke komparativní účinnosti:

Podkladová studie CheckMate 142 byla designována jako multikohortová studie fáze 2, tj. bez kontrolního ramene s primárním cílem prokázat klinicky významný cíl ORR >30 %. Randomizované klinické studie pro srovnání hodnocené intervence se standardní léčbou nejsou dostupné. Současné možnosti léčby 2L+ mCRC zahrnují obecně režimy kombinované chemoterapie (CHT; popř. v kombinaci s biologickou/cílenou léčbou).

S ohledem na recentní výsledky klinické studie CheckMate 8HW^{32,33} fáze III potvrzující dlouhodobý přínos kombinace NIVO+IPI u pacientů naivních i předléčených a *adjustované nepřímé srovnání MAIC (i na příznivější údaje o přežívání pacientů s dMMR/MSI-H léčených chemoterapií ve druhé linii terapie pokročilého onemocnění ve francouzské klinické praxi a další podklady), Ústav považuje výstupy pro doložení komparativní účinnosti (v parametru OS) v současnosti jako validní pro kvantifikaci přínosu terapie pro přiznání trvalé úhrady. Závěry Ústavu byly podpořeny i stanoviskem České onkologické společnosti⁴⁶, která potvrdila, že v případě podání kombinační léčby NIVO+IPI lze očekávat dlouhodobý (u části pacientů) dokonce kurativní efekt u jinak nevyléčitelného onemocnění (v případě podání terapie v podobě současného hrazeného standardu v podobě CHT), konkrétně je uvedeno: „...dochází k oplošťování křivky přežití, tudíž se zdá, že asi 60–70 % pacientů má dlouhodobý benefit...“, dále „...nasazení této léčby má mimořádný dopad – vede totiž k dlouhodobým odpovědím (tzv. de facto vyléčení) u přibližně 60–70 % pacientů s onemocněním vyznačujícím se jinak 100% letalitou“.*

Údaje z klinické praxe

Viz RWE data z francouzské klinické praxe výše.

Limitace klinické evidence

Hlavní limitace vyplývají z absence přímého srovnání posuzované kombinace nivolumab + ipilimumab se standardní terapií (CHT s/bez biologické/cílené terapie viz „Identifikace relevantních komparátorů“). Z tohoto důvodu byla pro doložení komparativní účinnosti nutná nepřímá srovnání, jež jsou vždy zatížena určitou mírou nejistoty. Porovnání výstupů hodnocené intervence (CheckMate 142) a komparátorů (studie ze SLR) komplikuje skutečnost, že nemají společný komparátor spojující hodnocenou léčbu s příslušnými komparátory (CheckMate 142 je jednoramenná studie). Kvantifikace přínosu v parametru OS je navíc ztížena nezralými daty podkladové studie (nedosažen medián OS).^{25,25,26}

K tomu Ústav uvádí, že nedosažení mediánu OS po 5 letech sledování je v tomto konkrétním případě (2. linie takto pokročilého onemocnění) naznačuje klinicky vysoce významný účinek hodnocené intervence na prodloužení života. Mnohonásobné prodloužení střední doby přežití či dokonce kurativní potenciál (tj. úplné vyléčení) u části pacientů podporuje dosavadní průběh K-M křivek přežití studie CheckMate 142 (předloženo v OT) a také vyjádření ČOS (ČOS ČLS JEP)⁴⁶. Jako podpůrná evidence slouží srovnání s RWE daty¹¹, jež poskytuje konzervativnější odhady. Komparativní účinnost NIVO+IPI ve srovnání s chemoterapií byla v první linii léčby potvrzena ve studii fáze III – CheckMate-8HW^{32,33}. Žadatel předložil porovnání výsledků účinnosti NIVO+IPI v rámci studie CheckMate-8HW napříč liniemi léčby, výsledků NIVO+IPI ve druhé linii léčby dle studie CM-142 a výsledků u všech pacientů bez ohledu na míru předléčení ve studii CheckMate-8HW. Průběh přežití bez progresu pro první linii léčby byl velmi podobný jako průběh přežití bez progresu pro všechny pacienty bez ohledu na míru předléčení. Dostupná klinická evidence tak potvrzuje konzistentní výstupy ve prospěch hodnocené intervence.

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 indikace je léčba maligního melanomu.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem nivolumabu, a proto posuzovaný léčivý přípravek 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 i.v.* byla stanovena v předchozím individuálním správním řízení sp. zn. SUKLS253325/2025⁴⁷ a pro *nivolumab s.c.* v individuálním správním řízení sp. zn. SUKLS324431/2025⁴⁸ dle

ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) a ustanovení § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC¹. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“. Podrobný postup stanovení ODTD je blíže popsán ve výše uvedených rozhodnutích.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ⁴⁹	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
nivolumab i.v.	L01FF01	17,1429 mg	cyklicky	nestanovena	240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny
nivolumab s.c.		42,8571 mg			600 mg každé 2 týdny nebo 1 200 mg každé 4 týdny

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

Stejně dávkování (480 mg každé 4 týdny) je uvedeno v doporučených postupech¹².

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

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nepožaduje.

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 skupin číslo 114 (cytostatika - cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii zhoubného novotvaru průdušky (bronchu) a plíce), 115 (cytostatika - cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii zhoubných nádorů kůže), 117 (cytostatika - cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii zhoubného novotvaru ledviny), 119 (

cytostatika - cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii zhoubného novotvaru kolorekta) a 120 (cytostatika - cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii jiných zhoubných novotvarů) přílohy č. 2 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění od 1. 1. 2026 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění ve znění od 1. 1. 2026“).

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Stanovení 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 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 1X4ML a je ve výši 3 937,8615 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 3. 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 přírůžky 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 3. 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/DNC	Počet ODTD/balení	Země
nivolumab	17,1429 mg	OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	9 188,320450000 Kč	2,33332750	Rumunsko

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) 3 937,8615 Kč (9 188,320450000 Kč/2,33332750)

40 mg 9 188,3205 Kč (3 937,8615 Kč/17,1429*40)

100 mg 22 970,8013 Kč (3 937,8615 Kč/17,1429*100)

120 mg	27 564,9616 Kč (3 937,8615 Kč/17,1429*120)
240 mg	55 129,9232 Kč (3 937,8615 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 (případně vyspecifikovat, které konkrétně), jelikož se jedná o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespoteřebuje 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 1,56 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Nizozemsku a na Slovensku.

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

Posuzované přípravky jsou zařazeny do skupin číslo 114, 115, 117, 119 a 120 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve znění od 1. 1. 2026.

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

Informativní přepočtení 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	Doplňk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0210772	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	9 073,04	9 188,32	11 305,24
0210773	OPDIVO	10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML	22 682,60	22 970,80	28 263,09

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 17. 4. 2026 Ústav obdržel odpověď žadatele na výzvu k součinnosti (č. j. sukl146354/2026) a podání žadatele v reakci na 1. hodnotící zprávu dne 17. 6. 2026 (č. j. sukl201699/2026). Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktualizovaným farmakoekonomickým analýzám.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání s komparátory FOLFOX v kombinaci s bevacizumabem, FOLFIRI, FOLFIRI v kombinaci s bevacizumabem, FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem, FOLFIRI v kombinaci s panitumumabem, FOLFIRI v kombinaci s afliberceptem v indikaci kolorektálního karcinomu u dospělé populace s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluropyrimidinu byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl třístavový partitioned-survival model, celoživotní (43 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie CheckMate-142, André T et al., 2022^{25,25,26} a nepřímého srovnání MAIC v režimu obchodního tajemství. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-logistické funkce pro OS a funkce gama pro PFS. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely z hodnocení LP BRAFTOVI (SUKLS272731/2020), resp. ze studie BEACON CRC, Kopetz et al., 2019⁵⁰, kde byla použita metoda EQ-5D.

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, návštěvy lékaře, diagnostiku, terapii následných linií, hospitalizaci a náklady spojené s koncem života. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad a platná legislativa, a náklady na hodnocený přípravek představovaly **28 263,09 Kč/balení 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML** a **11 305,24 Kč/balení 10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML** (kalkulace žadatele v souladu s výzvou Ústavu).

Posouzení předložené analýzy

Komparátory

Ústav v předchozí hodnotící zprávě nepovažoval za akceptovatelné nastavení základního scénáře pro komparátor FOLFIRI + aflibercept, neboť žadatel pro odhad klinické účinnosti tohoto režimu použil postup, při kterém byla na extrapolované křivky PFS a OS pro režim FOLFIRI + aflibercept aplikována hodnota hazard ratio odvozená z MAIC pro srovnání NIVO+IPI versus FOLFIRI + bevacizumab. Ústav tento postup nepovažoval za odpovídající požadavku

formulovanému ve výzvě k součinnosti a **neakceptoval jej jako základní scénář pro hodnocení nákladové efektivity vůči režimu FOLFIRI + aflibercept. Současně Ústav za zásadní nedostatek považoval absenci kompletní analýzy senzitivity k Ústavem preferovanému základnímu scénáři, což neumožňovalo posoudit míru nejistoty výsledku.**

Po vydání první hodnotící zprávy žadatel doplnil výsledky **Ústavem preferovaného scénáře pro komparátor FOLFIRI + aflibercept**, v němž byly zachovány náklady režimu FOLFIRI + aflibercept a přínosy byly převzaty ze srovnání NIVO+IPI versus FOLFIRI + bevacizumab. Současně byla doplněna **kompletní analýzy senzitivity**, čímž byl odstraněn zásadní nedostatek identifikovaný v předchozí hodnotící zprávě.

Oproti scénáři posuzovanému v původní hodnotící zprávě (**ICER 736 960 Kč/QALY**) došlo při použití Ústavem preferovaného přístupu ke zvýšení ICER o **135 771 Kč/QALY (18 %)**.

Alternativní scénář využívající výsledky studie CheckMate 8HW³²

Žadatel po vydání hodnotící zprávy dále předložil alternativní scénář pro komparátor FOLFIRI + aflibercept, jehož cílem bylo otestovat robustnost výsledků při použití konzervativnějšího předpokladu o účinnosti chemoterapie. V tomto scénáři byly při zachování nákladů režimu FOLFIRI + aflibercept použity přínosy chemoterapie odpovídající modelaci provedené ve studii CheckMate 8HW.

Studie CheckMate 8HW představuje randomizované klinické hodnocení u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s dMMR/MSI-H, ve kterém byla kombinace nivolumabu a ipilimumabu porovnávána s léčbou dle volby investigátora zahrnující standardní chemoterapeutické režimy. Přínosy chemoterapie použité v tomto scénáři odpovídaly hodnotě 4,07 QALY, která byla odvozena z modelace provedené pro první linii léčby v uvedené studii.

Výsledkem tohoto scénáře byly inkrementální přínosy ve výši 3,52 QALY a ICER 1 006 758 Kč/QALY, což představuje **navýšení přibližně o 15 % oproti základnímu scénáři.**

Extrapolace

V reakci na výzvu Ústavu žadatel použil v základním scénáři jednotně pro OS log-logistickou a pro PFS gama distribuci pro rameno hodnocené intervence i pro jednotlivé komparátory. Dále předložil výsledky alternativních scénářů extrapolace celkového přežití v celoživotním časovém horizontu s využitím log-normální, Weibullový a gama distribuce (při zachování gama distribuce parametru PFS) a doložil jejich dopad na výsledky analýzy nákladové efektivity. Pro úplnost Ústav dodává, že dále žadatel v souladu s požadavkem výzvy předložil v režimu obchodního tajemství grafické znázornění průběhu PFS a OS doplněný o průběh mortality obecné populace v celoživotním horizontu v jednom grafu pro jednotlivá ramena (tzv. Markov trace grafy). **Ústav nastavení základního scénáře s extrapolací log-logistickou pro OS a gama pro PFS pro rameno hodnocené intervence i pro jednotlivé komparátory akceptuje.**

Utility

Žadatel v základním scénáři použil utility dle správního řízení sp. zn. SUKLS272731/2020 (BRAFTOVI) a vyhověl požadavku Ústavu a provedl věkovou adjustaci hodnot utilit podle publikace Hernández-Alava et al., 2022⁵², v analýze senzitivity byl testován scénář dle Ara a Brazier, 2010⁵³. Pro úplnost Ústav uvádí, že použití věkové adjustace utilit dle Ara a Brazier vedlo oproti základnímu scénáři s metodikou Hernández-Alava et al. ke zvýšení ICER přibližně o 3 % napříč všemi komparátory. **Ústav uvedený postup akceptuje.**

Náklady

V reakci na výzvu Ústavu žadatel aktualizoval analýzu nákladové efektivity se zohledněním farmaceutických nákladů na léčivý přípravek OPDIVO dle cenových referencí Ústavu (č. j. sukl107062/2026), a to ve výši 28 263,09 Kč za balení OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML a 11 305,24 Kč za balení OPDIVO 10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML.

Výsledky analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Nivolumab + ipilimumab	4 298 362 Kč	7,780 (6,271–7,781)*	-	-	-
FOLFOX + bevacizumab	673 199 Kč	1,073	3 619 000 Kč	5,198	696 248
FOLFIRI	297 821 Kč	0,757	3 992 375 Kč	5,142	776 393
FOLFIRI + bevacizumab	472 982 Kč	0,88	3 814 197 Kč	4,061	939 324
FOLFIRI + cetuximab	804 290 Kč	0,862	3 490 592 Kč	5,811	600 637
FOLFIRI + panitumumab	908 979 Kč	0,942	3 390 003 Kč	6,84	495 624
FOLFIRI + aflibercept	754 573 Kč	0,88	3 543 789 Kč	4,06	872 731

*Pozn.: Hodnota 7,780 QALY představuje celkový přínos hodnocené intervence z podkladové studie. Pro výpočet inkrementálních přínosů byly v jednotlivých srovnáních použity odlišné hodnoty QALY pro hodnocenou intervenci (6,271–7,781 QALY), které byly získány z MAIC-adjustovaných odhadů účinnosti nivolumabu + ipilimumabu odpovídajících charakteristikám populace jednotlivých komparátorových studií. Inkrementální přínosy (ΔQALY) proto neodpovídají prostému rozdílu vůči hodnotě 7,780 QALY.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 17. 4. 2026 předložil v režimu obchodního tajemství scénáře s navrženým finančním ujednáním pro celou hodnocenou intervenci, tzn. kombinaci LP OPDIVO s LP YERVOY (č. j. sukl146674/2026) pro srovnání se všemi komparátory zvlášť. Scénář dle preferovaného nastavení pro komparátor FOLFIRI + aflibercept s navrženým finančním ujednáním byl doplněn dne 17. 6. 2026 (č. j. sukl201699/2026).

Scénáře jsou srovnatelné s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí. Ústav upozorňuje, že hodnocená intervence je v těchto srovnáních nákladově efektivní i při výši veřejné úhrady navržené Ústavem v předmětném správním řízení.

Ve správním řízení byla dne 24. 6. 2026 (č. j. sukl208244/2026) předložena smlouva, resp. dodatek uzavřený mezi žadatelem a účastníkem Svaz.

Nejistota a analýzy senzitivity

Žadatel předložil pro většinu komparátorů: FOLFOX v kombinaci s bevacizumabem, FOLFIRI, FOLFIRI v kombinaci s bevacizumabem, FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem a FOLFIRI v kombinaci s panitumumabem a nově v reakci na první hodnotící zprávu i pro **FOLFIRI + aflibercept*** jednocestnou analýzu senzitivity, analýzu scénářů a probabilistickou analýzu senzitivity. V následujícím textu se Ústav vyjadřuje k těmto vyjmenovaným komparátorům:

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek:

Jednocestná analýza senzitivity

- diskontní sazba QALY: při 0 % diskontaci QALY dochází ke snížení ICER přibližně o 70 % u všech komparátorů, zatímco při zvýšení diskontní sazby QALY na 5 % se ICER zvyšuje přibližně o 20 %,
- diskontní sazba nákladů: při 0 % diskontaci nákladů dochází u většiny komparátorů k navýšení ICER o 5–6 %, zatímco u komparátoru FOLFIRI + cetuximab ke snížení ICER přibližně o 4 %; při diskontaci nákladů ve

výši 5 % se ICER u většiny komparátorů snižuje přibližně o 3 %, zatímco u komparátoru FOLFIRI + cetuximab dochází k navýšení ICER přibližně o 4 %,

- parametry související s dávkováním cílené léčby: testování alternativních hodnot tělesné hmotnosti (59,0 kg a 88,4 kg) vedlo ke změně ICER o 0–3 %, zatímco testování alternativních hodnot povrchu těla (1,4 m² a 2,1 m²) mělo vliv pouze u komparátoru FOLFIRI + cetuximab, kde vedlo ke změně ICER ve výši 3–6 %,

Analýza scénářů

- délka časového horizontu: zkrácení časového horizontu na 10 let vedlo ke zvýšení ICER o 71-94 % u jednotlivých komparátorů,
- scénář s alternativním nastavením přínosů chemoterapie dle studie CM 8HW^{32,33} v první linii: navýšení ICER o 16-94 % u jednotlivých komparátorů,
- scénář vycházející z neadjustovaného nepřímého srovnání bez použití MAIC: snížení ICER o 0-41 % u jednotlivých komparátorů.

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje pro jednotlivé výše uvedené komparátory nákladovou efektivitu s pravděpodobností 94-100 %.

***K tomu Ústav doplňuje, že po vydání první hodnotící zprávy žadatel doplnil pro komparátor FOLFIRI + aflibercept kompletní jednocestnou analýzu senzitivity, analýzu scénářů a probablistickou analýzu senzitivity pro Ústavem preferovaný scénář. Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek:**

Jednocestná analýza senzitivity

- **diskontní sazba QALY:** při 0 % diskontaci QALY dochází ke snížení ICER přibližně o **27 %**, zatímco při zvýšení diskontní sazby QALY na 5 % se ICER zvyšuje přibližně o **19 %**,
- **diskontní sazba nákladů:** při 0 % diskontaci nákladů dochází k navýšení ICER přibližně o **6 %**, při diskontaci nákladů ve výši 5 % se ICER snižuje přibližně o **3 %**,
- **parametry související s dávkováním cílené léčby:** testování alternativních hodnot tělesné hmotnosti (59,0 kg a 88,4 kg) vedlo ke změně ICER přibližně o **-2 % až +2 %**, změna hodnot povrchu těla (1,4 m² a 2,1 m²) vedla ke změně ICER o méně než **1 %**.

Analýza scénářů

- **délka časového horizontu:** zkrácení časového horizontu na 10 let vedlo ke zvýšení ICER o **63 %**, na 20 let o **15 %** a na 30 let o **2 %**,
- **scénář s alternativním nastavením přínosů chemoterapie dle studie CM 8HW v první linii:** vedl ke zvýšení ICER o **15 %**,
- **scénář předpokládající dvojnásobný zisk QALY pro komparátor oproti základnímu scénáři:** vedl ke zvýšení ICER o **28 %**,
- **alternativní extrapolace celkového přežití:** vedly ke změně ICER v rozmezí přibližně **-3 % až +18 %**.

Probablistická analýza senzitivity

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje pro komparátor **FOLFIRI + aflibercept** nákladovou efektivitu s pravděpodobností **98 %**.

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Po vydání první hodnotící zprávy žadatel doplnil jednocestnou analýzu senzitivity, analýzu scénářů a probablistickou analýzu senzitivity pro Ústavem preferovaný scénář s komparátorem FOLFIRI + aflibercept.

Ústav na základě doplněných podkladů neidentifikoval v předložené analýze nákladové efektivity žádné zásadní nedostatky, které by bránily posouzení nákladové efektivity hodnocené intervence.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem v léčbě kolorektálního karcinomu u dospělé populace s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluropyrimidinu ukazuje ICER ve výši ve srovnání s režimy:

- FOLFOX v kombinaci s bevacizumabem **696 248 Kč/QALY**,
- FOLFIRI **776 393 Kč/QALY**,
- FOLFIRI v kombinaci s bevacizumabem **939 324 Kč/QALY**,
- FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem **600 637 Kč/QALY**,
- FOLFIRI v kombinaci s panitumumabem **495 624 Kč/QALY**,
- FOLFIRI v kombinaci s afliberceptem **872 731 Kč/QALY**.

Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci ve srovnání s režimy FOLFOX + bevacizumab, FOLFIRI, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab, FOLFIRI + panitumumab a **FOLFIRI + aflibercept**, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

K srovnání poměrů nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správná řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav našel mezi těmito hrazenými postupy takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů lze považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnocené intervence. Přehled analyzovaných terapeutických postupů a jejich poměrů nákladů a přínosů pro účely tohoto srovnání je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

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 komparátory FOLFOX v kombinaci s bevacizumabem, FOLFIRI, FOLFIRI v kombinaci s bevacizumabem, FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem, FOLFIRI v kombinaci s panitumumabem, FOLFIRI v kombinaci s afliberceptem v indikaci kolorektálního karcinomu u dospělé populace s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluropyrimidinu. Velikost cílové populace byla odhadnuta shodně s předchozím správním řízením pro stanovení 2. dočasné úhrady sp. zn. SUKLS26297/2024 na 45 pacientů ve druhé linii MSI-H/dMMR mCRC. Penetrace na trh představovala 90 až 100 %, což odpovídá celkem 41 až 45 pacientům léčeným kombinací nivolumab + ipilimumab v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, nežádoucí účinky, následnou léčbu, monitoring onemocnění a náklady spojené s koncem života. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 28 263,09 Kč (kalkulace žadatele v souladu s výzvou Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 51 až 163 milionů Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta (dopočteno Ústavem) léčeného OPDIVO odpovídaly 689 459 089 Kč, léčeného FOLFOX + bevacizumab 678 784 Kč, léčeného FOLFIRI 305 741 Kč, léčeného FOLFIRI + bevacizumab 482 243 Kč,

léčeného FOLFIRI + cetuximab 827 946 Kč, léčeného FOLFIRI + panitumumab 901 315 Kč a léčeného FOLFIRI + aflibercept pak 752 752 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Náklady

Žadatel v souladu s požadavkem výzvy doplnil aktualizovanou analýzu dopadu na rozpočet. Předložené podklady však neobsahují vyčíslení celkových ročních nákladů na jednoho pacienta léčeného hodnocenou intervencí ani jednotlivými komparátory, z toho důvodu tyto náklady Ústav dopočítal – viz výše. Ve výsledkové části Ústav nicméně ponechává výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele (při použití Ústavem rekonstruovaných nákladů na jednoho pacienta pro kalkulaci výsledku analýzy dopadu na rozpočet by se tento výsledek nepatrně lišil od výsledku analýzy žadatele z důvodu zaokrouhlování).

Ústav doplňuje, že limitace režimu FOLFIRI+aflibercept, popsané v části nákladové efektivity, se týkají části přínosů a neovlivňují náklady vstupující do analýzy dopadu na rozpočet.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele (č.j. sukl146354/2026)

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů FOLFOX+bevacizumab	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	Počet pacientů FOLFIRI	18	18	18	18	18
	Počet pacientů FOLFIRI+bevacizumab	9	9	9	9	9
	Počet pacientů FOLFIRI+cetuximab	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	Počet pacientů FOLFIRI+panitumumab	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	Počet pacientů FOLFIRI+aflibercept	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	Náklady FOLFOX+bevacizumab (Kč)	2 396 145	2 912 763	3 001 472	3 026 468	3 037 485
	Náklady FOLFIRI (Kč)	4 099 775	5 038 885	5 253 847	5 329 013	5 363 673
	Náklady FOLFIRI+bevacizumab (Kč)	3 360 850	4 114 905	4 230 425	4 254 241	4 273 237
	Náklady FOLFIRI+cetuximab (Kč)	3 284 700	3 535 380	3 583 678	3 603 828	3 614 281
	Náklady FOLFIRI+panitumumab (Kč)	3 560 457	4 000 050	4 063 560	4 084 831	4 094 984
	Náklady FOLFIRI+aflibercept (Kč)	2 842 237	3 269 797	3 344 573	3 372 444	3 387 386
Náklady celkem (Kč)	19 544 165	22 871 780	23 477 556	23 670 824	23 771 046	
Svět s intervencí	Počet pacientů FOLFOX+bevacizumab	0,5	0,5	0,2	0,2	0,0
	Počet pacientů FOLFIRI	1,8	1,8	0,9	0,9	0,0
	Počet pacientů FOLFIRI+bevacizumab	0,9	0,9	0,5	0,5	0,0
	Počet pacientů FOLFIRI+cetuximab	0,5	0,5	0,2	0,2	0,0
	Počet pacientů FOLFIRI+panitumumab	0,5	0,5	0,2	0,2	0,0
	Počet pacientů FOLFIRI+aflibercept	0,5	0,5	0,2	0,2	0,0
	Počet pacientů HI	40,5	40,5	42,8	42,8	45,0
	Náklady FOLFOX+bevacizumab (Kč)	239 615	291 276	180 340	157 009	33 868
	Náklady FOLFIRI (Kč)	409 977	503 889	320 396	280 957	68 686
	Náklady FOLFIRI+bevacizumab (Kč)	336 085	411 490	255 000	219 679	47 760
	Náklady FOLFIRI+cetuximab (Kč)	328 470	353 538	194 133	183 614	18 009
	Náklady FOLFIRI+panitumumab (Kč)	356 046	400 005	228 333	208 481	28 298
Náklady FOLFIRI+aflibercept (Kč)	284 224	326 980	192 345	173 755	29 398	
Náklady na HI	69 016 020	111 978 644	149 194 338	172 600 349	186 669 738	
<i>z toho náklady na nivolumab</i>	47 367 328	88 944 296	123 872 414	146 382 050	158 607 822	

	<i>z toho náklady na ipilimumab</i>	18 141 951	18 141 951	19 149 837	19 149 837	20 157 723
	Náklady celkem (Kč)	70 970 437	114 265 822	150 564 885	173 823 842	186 895 757
	Dopad na rozpočet (Kč)	51 426 272	91 394 042	127 087 329	150 153 018	163 124 711
Min. dopad na rozpočet (SA) (náklady na HI - 20 %) (Kč)		64 528 128	112 811 291	155 691 780	183 259 395	198 877 820
Max. dopad na rozpočet (SA) (náklady na HI + 20 %) (Kč)		38 324 416	69 976 793	98 482 879	117 046 640	127 371 601

HI – hodnocená intervence

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 17. 4. 2026 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl146674/2026). Výsledek tohoto scénáře je příznivější.

Ve správním řízení byla dne 24. 6. 2026 (č. j. sukl208244/2026) předložena smlouva, resp. dodatek uzavřený mezi žadatelem a účastníkem Svaz.

Ústav dodává, že i bez uzavření smluv považuje dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem, neboť nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 provedl srovnání se skutkově obdobnými případy, přičemž výše dopadu na rozpočet se jeví jako vyšší.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS20161/2014	HERCEPTIN	karcinom žaludku nebo gastroezofageálního spojení	37 - 51 milionů Kč
SUKLS187526/2016	LONSURF	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí
SUKLS186901/2017	STIVARGA	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí
SUKLS210185/2022	OPDIVO	karcinom žaludku nebo jícnu	Dohoda s plátcí
SUKLS27159/2022	KEYTRUDA	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí
SUKLS26297/2024	OPDIVO	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí
SUKLS153583/2024	KEYTRUDA	adenokarcinom žaludku nebo gastroesofageální junkce	Dohoda s plátcí
SUKLS232418/2024	KEYTRUDA	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí
SUKLS253325/2025	OPDIVO	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí

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 výše uvedeným 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 v kombinaci s ipilimumabem v indikaci kolorektálního karcinomu u dospělé populace s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluropyrimidinu odhaduje 41 až 45 léčených pacientů ročně a ukazuje výsledek ve výši 51,4 až 163,1 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené v kapitole „*Posouzení výše dopadu na rozpočet*“ považovat za souladný s veřejným zájmem.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

Žadatel žádá o začlenění následujících podmínek úhrady mezi aktuálně platné indikační omezení předmětných léčivých přípravků OPDIVO:

S

P: Nivolumab je hrazen v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali.

Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory.

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 z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo projevů nepřijatelné toxicity, pokud nastanou dříve. 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. 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. Ústav stanovil LP OPDIVO následující podmínky úhrady (změny 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)
- 11) v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali. Jedná se o pacienty, kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory.**

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

lčba 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 léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progresse onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity, pokud nastanou dříve.** 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:

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 léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s MSI-H nebo dMMR je v souladu se zněním platného SmPC¹ léčivého přípravku OPDIVO, vstupními kritérii registrační studie ^{25,25,26} i doporučenými postupy¹². Upřesnění úhrady na 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem a následně nivolumabu v monoterapii do progresse onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity rovněž vychází z designu registrační studie.

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplňk názvu
0210772	OPDIVO	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 **změnil úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 9 073,04 Kč.**

Jak je uvedeno v části „STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY“ 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 léčivého přípravku OPDIVO, doplněk názvu 10MG/ML INF CNC SOL 1X4ML, kód SÚKL 0210772 (9 188,32 Kč) je vyšší než návrh žadatele (9 073,04 Kč). Ústav stanovil výši úhrady tohoto léčivého přípravku ve výši návrhu 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:**

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)
- 11) v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali. Jedná se o pacienty, kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory.

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 komorbidity) 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 léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity, pokud nastanou dříve. 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 uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

K výroku 2.

Ústav 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 **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky nivolumab.**

Ústav v probíhajícím 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 **změnil úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 22 682,60 Kč.**

Jak je uvedeno v části „STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY“ 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 léčivého přípravku OPDIVO, doplněk názvu 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML, kód SÚKL 0210773 (22 970,80 Kč) je vyšší než návrh žadatele (22 682,60 Kč). Ústav stanovil výši úhrady tohoto léčivého přípravku ve výši návrhu 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:**

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)

11) v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali. Jedná se o pacienty, kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory.

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 progresse 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 léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progresse onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity, pokud nastanou dříve. 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 uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

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

v z. Mgr. Michaela Young
zástupce vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv