



Vyvěšeno dne: 11. 8. 2025

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

ROZHODNUTÍ

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

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0268188	OPDUALAG	240MG/80MG INF CNC SOL 1X20ML

zahájeném dne **16. 12. 2024** 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. SUKLS329194/2024, 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
0268188	OPDUALAG	240MG/80MG INF CNC SOL 1X20ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění
nezařazuje do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 13 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 139 968,51 Kč**

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

S

P: Fixní kombinace relatlimabu s nivolumabem je hrazena k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 % a se skóre stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění a nejsou vhodní pro léčbu kombinací nivolumabu s ipilimumabem. Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. Léčba je hrazena maximálně po dobu 2 let.

Odůvodnění

Dne 16. 12. 2024 obdržel Ústav žádost účastníka Bristol o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0268188	OPDUALAG	240MG/80MG INF CNC SOL 1X20ML

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS329194/2024.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. Tato lhůta byla usnesením č. j. sukl332945/2024 ze dne 19. 12. 2024 prodloužena do 3. 1. 2025. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 3. 1. 2025 vložil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení úhrady, č. j. sukl5491/2025.

Dne 4. 3. 2025 Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v předložení klinických dat a doplnění analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet dle požadavků Ústavu. K tomu mu usnesením č. j. sukl79206/2025 stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 7. 3. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl84202/2025 podání žadatele, který z důvodu časové náročnosti poskytnutí odpovědi na výzvu k součinnosti požádal o přerušení předmětného správního řízení, a to na dobu 30 dnů nebo do předložení farmakoekonomických hodnocení, podle toho, která skutečnost nastane dříve.

Dne 7. 3. 2025 Ústav výše uvedené žádosti vyhověl a usnesením č. j. sukl84864/2025 správní řízení přerušil do doby dodání podkladů pro rozhodnutí (dle výzvy k součinnosti ze dne 4. 3. 2025), nejpozději do dne 10. 4. 2025.

Dne 9. 4. 2025 Ústav obdržel podání žadatele, č. j.: sukl125396/2025, sukl126370/2025 a sukl126365/2025. Podklady předložené v režimu obchodního tajemství nebyly Ústavem zveřejněny. V rámci podání byly Ústavu předloženy přepracované farmakoekonomické analýzy, stanovisko České onkologické společnosti a dále vyjádření

žadatele k požadavkům Ústavu v rámci výzvy k součinnosti, ve kterém uvedl následující. Hodnocení účinnosti v podskupinách podle míry exprese PD-L1 nebylo primárním ani sekundárním cílem studie RELATIVITY-047. Ty byly definovány pro celou (tzv. ITT) populaci studie. Statistické hodnocení účinnosti v podskupinách podle hladiny PD-L1 nebylo v rámci designu studie předem naplánováno. Jsou dostupné výsledky studie separátně pro podskupiny podle hladiny PD-L1, ale bez statistického hodnocení přínosu přípravku OPDUALAG v těchto podskupinách. Proto v žádné z těchto podskupin ani nemohla být prokázána superiorita přípravku OPDUALAG. Žadatelem předložená farmakoekonomická hodnocení předložená v tomto řízení byla připravena podle výsledků studie RELATIVITY-047 pro celou populaci studie, u které byla prokázána superiorita přípravku OPDUALAG. V souladu s tím pak byl formulován i návrh podmínek úhrady – bez ohledu na míru exprese PD-L1. Žadatel dále zkoumal, zda je pro naplnění podmínek daných ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění nutné doložení statistického vyhodnocení bezpečnosti léčby hodnoceným přípravkem. Za tímto účelem žadatel dohledal jiná správní řízení (sp. zn. SUKLS151525/2016, SUKLS30707/2023, SUKLS173174/2023), kde bylo žádáno o stanovení úhrady i pro indikaci v souhrnu údajů o přípravku neuvedenou (off label indikace) a uvádí, že v žádném z uvedených správních řízení nebyl bezpečnostní profil hodnocené intervence proti komparátorům srovnáván statisticky a dle názoru žadatele by Ústav měl postupovat v obdobných situacích obdobně. Žadatel nicméně provedl rozvalu nad výskytem nežádoucích účinků u sledovaných intervencí a uvedl, že dle lékové agentury EMA ve studii RELATIVITY-047 byl pozorován numericky vyšší výskyt nežádoucích účinků stupně 3-4 u pacientů léčených LP OPDUALAG ve srovnání s pacienty léčenými nivolumabem. Není ale možné označit specifický nežádoucí účinek, který by byl s touto změnou spojený. Současně nebyly zaznamenány rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků (NÚ) v podskupinách studie podle míry exprese PD-L1. Sám žadatel pak provedl statistické zhodnocení komparativní bezpečnosti pro LP OPDUALAG oproti nivolumabu - pouze pro nežádoucí účinky stupně 3-4 (NÚ, závažné NÚ a NÚ vedoucí k ukončení léčby). Nejprve byla v obou podskupinách podle míry exprese PD-L1 stanovena komparativní bezpečnost LP OPDUALAG oproti nivolumabu s využitím relativního rizika (RR). Následně byla relativní rizika výskytu nežádoucích účinků mezi skupinami s různou mírou exprese PD-L1 srovnána s využitím z-testu. Na základě zjištěných p-hodnot nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků ve skupinách pacientů s expresí PD-L1 $< 1\%$ a s PD-L1 $\geq 1\%$, přičemž bezpečnost léčby LP OPDUALAG pozorovaná ve studii RELATIVITY-047 byla již Ústavem ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS234162/2023 zhodnocena jako přijatelná.

K tomu Ústav uvádí, že k farmakoekonomickým analýzám a přiloženému stanovisku České onkologické společnosti ze dne 8. 4. 2025 se Ústav blíže vyjadřuje v části „HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET“, resp. „Postavení přípravku v managementu léčby“ tohoto dokumentu.

Co se týče vyjádření žadatele k požadavkům uvedených ve výzvě k součinnosti, pak Ústav uvádí, že vzal toto vyjádření na vědomí a pouze doplňuje následující. Účinnost v rámci podskupin dle míry exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla statisticky zhodnocena v rámci předem definované explorativní analýzy. Pro subpopulaci pacientů s PD-L1 $\geq 1\%$ na základě zjištěných hodnot hazard ratio blížících se hodnotě 1 v primárním parametru PFS a intervalů spolehlivosti překračujících hodnotu 1 Ústav vyhodnotil účinnost fixní kombinace nivolumab a relatlimab jako srovnatelně účinnou s monoterapií nivolumabem. V dalších parametrech (OS, ORR) výsledky rovněž nenabýly statisticky významných hodnot (viz příslušná rozpětí intervalů spolehlivosti). Ačkoliv analýza podskupin představovala explorativní endpoint, přiřazování pacientů do ramen studie bylo stratifikováno dle předem definovaných parametrů, včetně exprese PD-L1 ($\geq 1\%$ nebo $< 1\%$) a Ústav proto tato data považuje za relevantní.

Ústav dále konstatuje, že léčba pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ není registrovanou indikací. V takových případech se hodnocení žádosti neřídí ustanovením § 39b odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nýbrž ustanovením § 39b odst. 3 téhož zákona a je tedy nezbytné prokázat, že použití hodnoceného léčivého přípravku v dané off label indikaci je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a jeho použití je jedinou možností léčby, nebo že je nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou. Tuto povinnost však nelze nahradit předložením souhrnných dat pro on a off label populaci.

K požadovanému statistickému vyhodnocení komparativní bezpečnosti Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že LP OPDUALAG není jedinou možností léčby v předmětné indikaci, je zde nezbytné prokázat nákladovou efektivitu ve

srovnání se stávající léčbou. Na základě shromážděných důkazů Ústav vyhodnotil účinnost LP OPDUALAG oproti monoterapii nivolumabem pro subpopulaci pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % jako srovnatelně účinnou. Pro posouzení nákladové efektivity prostřednictvím analýzy typu CMA (cost-minimization analysis) Ústav požaduje průkaz nejen srovnatelné účinnosti, ale i bezpečnosti. Vzhledem k numericky vyšším hodnotám ve výskytu NÚ bez statistického vyhodnocení Ústav žádal o zhodnocení komparativní bezpečnosti. Obdobně Ústav postupoval rovněž v dalších recentních správních řízeních (např. sp. zn. SUKLS289902/2023 nebo SUKLS128880/2023). S ohledem na předložené zhodnocení a diskuzi žadatele ke komparativní bezpečnosti, zejména pak vyjádření agentury EMA k nežádoucím účinkům stupně 3-4, Ústav předpokládá obdobnou bezpečnost LP OPDUALAG a nivolumabu akceptoval.

Dne 11. 4. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 9. 4. 2025 je v předmětném správním řízení pokračováno (č. j. sukl128935/2025).

Dne 15. 5. 2025 vydal Ústav hodnotící zprávu (HZ), č. j. sukl183751/2025, ve které navrhl změnit výši úhrady LP OPDUALAG a zachovat mu stávající podmínky úhrady. Ústav navrhl žádosti žadatele o rozšíření podmínek úhrady pro pacienty s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 % nevyhovět a úhradu v požadované indikaci nepřiznat, neboť nesplňuje v této indikaci podmínky účelné terapeutické intervence. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl183752/2025 ze dne 15. 5. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel podání účastníka Bristol.

Dne 29. 5. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl207373/2025 stanovisko České dermatovenerologické společnosti ČLS JEL (ČDS), ve kterém uvádí, že pokládá za nepraktické omezovat hodnocení přínosu léčby na pevně stanovený čas 24 měsíců, neboť to neodráží reálný klinický průběh onemocnění. Vzhledem k průměrnému věku pacientů při diagnóze melanomu kolem 60 let odborná společnost doporučuje při hodnocení zohlednit delší časové období, které reflektuje očekávanou délku života pacientů, tedy minimálně 20-30 let. Doba ukončení léčby LP OPDUALAG po 2 letech není problém vzhledem k délce podávání přípravku ve studii RELativity 047. Díky povaze účinku imunoterapie je jen minimum pacientů, kteří odpoví na terapii po více než 2 letech. Výsledky léčby LP OPDUALAG zpracované ve zmíněné studii v dlouhodobém horizontu tak lze zobecnit na podmínky reálné klinické praxe při omezeném podávání.

K tomu Ústav uvádí, že vzal stanovisko ČDS na vědomí.

Dne 30. 5. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl208795/2025 (ve veřejné verzi) a sukl208784/2025 (v režimu obchodního tajemství) podání účastníka Bristol obsahující vyjádření k HZ. Žadatel uvádí, že časový horizont jím předložené analýzy minimalizace nákladů srovnávající přípravek OPDUALAG s nivolumabem a pembrolizumabem byl zvolen v délce 30 let, nicméně Ústav v HZ považuje za nejvhodnější časový horizont v délce 2 let. Na základě doporučení by však časový horizont měl být tak dlouhý, aby zahrnul veškeré rozdíly jak v přínosech, tak i v nákladech mezi hodnocenou intervencí a komparátorem. Náklady na nivolumab a pembrolizumab jsou generovány do progresu onemocnění. Délka časového horizontu by tedy měla primárně korespondovat s dobou do progresu onemocnění. Ústavem požadovaná délka časového horizontu 2 roky je dle názoru žadatele v rozporu s národními i mezinárodními doporučeními pro tvorbu farmakoekonomických hodnocení a opomíjí skutečnost, že komparátory nivolumabem a pembrolizumabem jsou pacienti léčeni až do progresu onemocnění. Dvouletý časový horizont není dostatečně dlouhý pro započtení všech nákladů spojených s léčbou intervencí a komparátory. Účastník Bristol v této souvislosti poukazuje na stanovisko ČDS a časový horizont ve správních řízeních sp. zn. SUKLS218683/2015 a SUKLS220730/2015, kde náklady a přínosy spojené s léčbou nivolumabem a pembrolizumabem byly kalkulovány v časovém horizontu 30 let. Dále žadatel upozorňuje na předchozí správní řízení s LP OPDUALAG, sp. zn. SUKLS234162/2023, kdy oproti současnému správnímu řízení se pouze liší hodnocená skupina pacientů podle míry

exprese PD-L1. I přes stejné nastavení a vstupní hodnoty farmakoekonomických analýz nyní Ústav dospěl k jiné volbě časového horizontu (7 let). Žadateli není zřejmé, na základě jakých skutečností Ústav v současném správním řízení hodnotí délku časového horizontu odlišně od předchozích správních řízení ve stejné indikaci. Účastník Bristol dále rozebírá výsledky analýzy minimalizace nákladů v 7letém horizontu a Ústavem doporučeném horizontu 3 let dle HZ. Ve studii RELativity 047 nebyl prokázán statisticky významný přínos léčby přípravkem OPDUALAG v žádné z podskupin podle hladiny PD-L1 (ani u pacientů s PD-L1 < 1 %, ani u pacientů s PD-L1 ≥ 1 % [1]). Žadateli proto není zřejmé, z jakých numericky horších výsledků Ústav vychází. Po třech letech sledování pacientů ve studii RELativity 047 je v podskupině pacientů s PD-L1 ≥ 1 % hodnota podílu rizik pro celkové přežití 0,78. To je numericky lepší výsledek, než v podskupině pacientů s PD-L1 < 1 % (podíl rizik 0,83), kde již byla úhrada přípravku OPDUALAG schválena. Žadatel předkládá podrobné výsledky CMA, analýzy senzitivity, a výsledky v 7letém horizontu při dosazení smluvních cen.

K tomu Ústav uvádí, že přínosy v rameni hodnocené intervence a náklady na komparátory jsou spolehlivě ověřitelné pouze v horizontu 2 let. Nebylo spolehlivě prokázáno, že v delším časovém horizontu je stav bez účinné terapie v rameni hodnocené intervence alespoň srovnatelně účinný s léčbou komparátory. V horizontu 2 let Ústav považuje alespoň srovnatelnou účinnost za prokázanou, a v tomto horizontu tak lze analýzu typu CMA použít.

Žadatel argumentuje srovnáním se správním řízením sp. zn. SUKLS234162/2023¹⁶, kde byla LP OPDUALAG přiznána úhrada v obdobné indikaci u pacientů s expresí PD-L1 < 1 %. K tomuto Ústav uvádí, že v uvedeném správním řízení byla akceptována analýza typu CUA, jelikož hodnocená terapie byla vyhodnocena jakožto účinnější (u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % byl u primárního koncového parametru PFS pozorován poměr rizik 0,68 (0,54 až 0,86)). U populace s expresí PD-L1 ≥ 1 % byl pozorován poměr rizik 0,98 (0,73-1,32), tj. významný benefit prokázán nebyl. Proto byla zvolena analýza typu CMA. V celkovém přežití nebyl pozorován statisticky významný rozdíl, a tento parametr tak nebyl pro rozhodování Ústavu zásadní.

S ohledem na výsledky studie bylo možno u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % předpokládat přetrvávání klinického benefitu i po ukončení léčby. Proto byl zvolen časový horizont 7letý. V předmětném řízení u populace s expresí PD-L1 ≥ 1 % benefit prokázán nebyl. Není proto žádný důvod volit stejný časový horizont i v předmětném správním řízení.

Jde-li o dobu hodnocení léčby komparátory, žadatel uvádí, že pro délku léčby v klinické praxi rozhodující stanovené podmínky úhrady. Žadatel se domnívá, že lékař při podání léku nepřezkoumává, v jakém správním řízení byla úhrada léku stanovena a jaký konkrétní počet dávek byl započten v analýzách nákladové efektivity. Pro klinickou praxi jsou důležitá kritéria ukončení léčby stanovená v podmínkách úhrady daných léků. Žadatel je toho názoru, že jediný zákonný a věcně správný postup při posouzení analýzy nákladové efektivity, metodik a současně zohledňující aktuální klinickou praxi je postup, při kterém budou zohledněny stanovené a platné podmínky úhrady komparátorů, tj. takové podmínky úhrady, které jsou reálně uplatňovány v klinické praxi a v souladu s nimiž plátcí realizují úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Proto při vyčíslení nákladů na komparátory nivolumab a pembrolizumab žadatel vycházel z kritérií ukončení léčby definovaných v podmínkách úhrady těchto léků a dále z pokynů k době na léčbě uvedených v národních doporučených postupech. V případě nákladů na komparátory kalkulované v předchozích správních řízeních pak účastník Bristol uvádí, že nelze postupovat podle nákladů vyčíslených v jiném správním řízení před několika lety.

K tomu Ústav uvádí, že v klinické praxi by měl být rozhodující přínos pro pacienta. Dle SmPC¹ je LP OPDUALAG indikován k léčbě první linie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 % a v léčbě přípravkem OPDUALAG se má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo do doby, kdy přestane být léčba pacientem tolerována. Zvyšování ani snižování dávky se nedoporučuje.

Ústav rovněž uvádí, že předpoklad žadatele, že komparátory budou u všech pacientů podávány až do progresu onemocnění, není opodstatněný. Lze očekávat, že náklady na komparátory v delším než 2letém horizontu jsou v předložených analýzách nadhodnocené. Progrese onemocnění je pouze jedním z řady možných důvodů ukončení

lčby. V předmětné indikaci se navíc obecně předpokládá, že imunoterapie bude ukončována dříve, než dojde k progresi onemocnění (viz též vyjádření odborné společnosti). Ve správním řízení sp. zn. SUKLS218683/2015¹⁷ bylo v analýze nákladové efektivity, na jejímž základě byla LP OPDIVO v předmětné indikaci přiznána úhrada, rovněž uvažováno omezení podávání léčby nivolumabem na dobu 96 týdnů. Pouze s touto podmínkou byla u LP OPDIVO splněna podmínka nákladové efektivity. Obdobně ve správním řízení sp. zn. SUKLS220730/2015¹⁸, kde v předmětné indikaci byla přiznána úhrada pembrolizumabu (LP KEYTRUDA), byla léčba pembrolizumabem uvažována pouze maximálně po dobu 2 let. Ze žadatelem předložených dokumentů (především studie Amiot et al., 2024, nepřímo i z naivních srovnání výsledků studie RELativity 047¹¹ a studií CA209-003 (pro nivolumab) a KEYNOTE-001 (pro pembrolizumab) je patrné, že takovéto omezení, které Ústav v minulých správních řízeních připustil, je opodstatněné. Pokud by toto omezení zohledněno nebylo, nebylo by možno zvolené komparátory (LP OPDIVO a LP KEYTRUDA) považovat za nákladově efektivní. Průkaz nákladové efektivity LP OPDUALAG oproti nákladově neefektivním komparátorům by pak nebyl dostatečným průkazem nákladové efektivity jako takové.

V případě možnosti ukončení léčby účastník Bristol uvádí, že se mu v Ústavem citované publikaci Tawbi et al. 2022¹¹ nepodařilo informaci o ukončení léčby z jiných důvodů dohledat. Na str. 25 studie se pouze uvádí, že někteří pacienti mohli ukončit léčbu ještě před progresí onemocnění (např. z důvodu výskytu nežádoucích účinků nebo vlastního rozhodnutí), ale na druhou stranu léčba mohla pokračovat i po progresi onemocnění. Žadatel doplňuje vysvětlení, že v předložených analýzách byla doba na léčbě modelována podle doby do progresu onemocnění z toho důvodu, že tento postup byl zvolen a Ústavem akceptován v předchozím správním řízení přípravku OPDUALAG vedeném pod sp. zn. SUKLS234162/2023 a žadatel měl proto legitimní očekávání, že v současném správním řízení, které vychází ze stejné podkladové studie.

K účinnosti léčby melanomu při předčasném ukončení léčby, žadatel uvádí, že jsou dostupné studie, ve kterých byla imunoterapie podávána pouze po dobu dvou let. Klinické studie ukazují, že u pacientů s ukončenou léčbou ještě před progresí onemocnění je klinická odpověď nadále udržena a riziko relapsu je nízké, jak popisují i výsledky několika poukazovaných studií. Účastník Bristol tak má za prokázané, že při předčasném ukončení léčby v jednom ze srovnávaných ramen, zůstane srovnatelná účinnost minimálně zachována.

K tomu Ústav uvádí, že žadatel správně uvádí, že ve studii Tawbi et al., 2022¹¹, je přímo uvedeno: „Treatment continued until the occurrence of disease progression, unacceptable adverse effects, or withdrawal of consent“, tj. léčba mohla být ukončena i z důvodů jiných, než je progresu onemocnění. V časovém horizontu 2 let lze nicméně očekávat, že zkrácení nákladů nebude příliš velké již z toho důvodu, že je stejný přístup aplikován v obou ramenech léčby. Ústav proto uvažování nákladů do progresu onemocnění v časovém horizontu 2 let akceptuje.

Žadatel na základě studie Amiot et al., 2024, a naivního srovnání výsledků studie RELativity 047 a studií CA209-003 (pro nivolumab) a KEYNOTE-001 (pro pembrolizumab) tvrdí, že při ukončení imunoterapie po dvou letech léčby nelze předpokládat pokles účinku a že naopak, při aplikaci kritéria ukončení léčby po dvou letech bylo dosaženo ještě lepších výsledků než při podání do progresu onemocnění.

K tomuto Ústav uvádí, že tyto studie se zabývaly účinností komparátorů. Na základě těchto studií by bylo možno usuzovat, že v předmětné indikaci lze ukončit terapii komparátory ve 2 letech bez významnějšího ovlivnění účinnosti. Pro hodnocenou terapii však takovéto důkazy předloženy nebyly.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [cit. 10.4.2015]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Interaktivní analýzy. [cit. 11. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/?sec=analyzy>.
3. NCCN Guidelines, Melanoma: Cutaneous, Version 2.2025. Dostupné z: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

4. Owsley, J. *et al.* Prevalence of class I–III BRAF mutations among 114,662 cancer patients in a large genomic database. *Exp. Biol. Med.* **246**, 31–39 (2021).
5. ESMO-MCBS Scores _relatlimab. [cit. 15. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=tumour>.
6. Stanovisko České dermatovenerologické společnosti ze dne 22. 1. 2024, sp. zn. SUKLS234162/2023, č.j. sukl19621/2024.
7. Odborné stanovisko České onkologické společnosti ze dne 8. 4. 2025, které bylo založeno do spisu dne 9. 4. 2025 pod č.j.sukl125396/2025.
8. Placke, J.-M. *et al.* Correlation of tumor PD-L1 expression in different tissue types and outcome of PD-1-based immunotherapy in metastatic melanoma – analysis of the DeCOG prospective multicenter cohort study ADOREG/TRIM. *eBioMedicine* **96**, 104774 (2023).
9. Vestergaard, C. D. *et al.* Impact of assessment-to-treatment interval and metastatic biopsy site on the predictive value of PD-L1 expression at the 1 % cut-off level in melanoma. *Eur. J. Cancer* **221**, 115402 (2025).
10. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. Zhoubné novotvary kůže. 1. 3. 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
11. Tawbi, H. A. *et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **386**, 24–34 (2022).
12. Long, G. V. *et al.* Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid.* **2**, (2023).
13. Tawbi, H. A. *et al.* Nivolumab plus relatlimab vs nivolumab in previously untreated metastatic or unresectable melanoma (RELATIVITY-047): overall survival and melanoma-specific survival at 3 years. ASCO 2024.
14. Canadian Journal of Health Technologies (CADTH). Nivolumab and Relatlimab (Opdualag). May 2024 Volume 4 Issue 5. Dostupné z: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0329-Opdualag_combined.pdf.
15. European Medicines Agency. Assessment report, OPDUALAG. EMA/720884/2022 [cit. 22. 4. 2025] Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag#assessment-history>.
16. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP OPDUALAG vedeném pod sp. zn. SUKLS234162/2023 ze dne 27. 6. 2024, které nabylo právní moci dne 2. 7. 2024.
17. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení výše a podmínek úhrady LP OPDIVO vedeném pod sp. zn. SUKLS218683/2015 ze dne 21. 11. 2016, které nabylo právní moci dne 13. 12. 2016.
18. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP KEYTRUDA vedeném pod sp. zn. SUKLS220730/2015 ze dne 22. 12. 2017, které nabylo právní moci dne 12. 1. 2018.
19. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP OPDIVO vedeném pod sp. zn. SUKLS141142/2024 ze dne 14. 11. 2024, které nabylo právní moci dne 5. 12. 2024.
20. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP KEYTRUDA vedeném pod sp. zn. SUKLS247906/2023 ze dne 28. 2. 2024, které nabylo právní moci dne 13. 3. 2024.
21. Podklady pro stanovení úhrady LP OPDUALAG založené do spisu dne 3. 1. 2025 pod č. j. sukl5491/2025.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Léčivý přípravek OPDUALAG obsahuje fixní kombinaci léčivých látek nivolumab a relatlimab.

Nivolumab je lidská monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor programované buněčné smrti (PD-1), blokuje interakci s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2 a tím snižuje inhibici imunitní odpovědi mediovanou dráhou PD-1.

Relatlimab je lidská monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor lymfocytárního aktivačního genu (LAG-3), blokuje jeho interakci s ligandy včetně MHC II a snižuje inhibici imunitní odpovědi mediovanou dráhou LAG-3. Zablokováním PD-1 a LAG-3 dráhy dochází k reaktivaci T-buněk, včetně jejich protinádorové odpovědi.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

LP OPDUALAG je v současné době hrazen v indikaci „léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let **s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 %**“ (konkrétně u pacientů se skóre stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění a nejsou vhodní pro léčbu kombinací nivolumabu s ipilimumabem). Jedná se o indikaci uvedenou v platném SmpC LP OPDUALAG.¹

Nyní je žádáno o změnu podmínek úhrady tak, aby mohl být LP OPDUALAG indikován a hrazen bez ohledu na míru exprese PD-L1 na nádorových buňkách.

Nově požadované rozšíření o léčbu lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u pacientů **s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1 \%$ je však off label indikací.**

Dle ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li použití léčivého přípravku jedinou možností léčby, nebo je-li nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou. V dalších částech hodnotící zprávy je posouzeno splnění tohoto ustanovení.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Maligní melanom je nádorové onemocnění, které vychází z neoplastické proliferace melanocytů. Celosvětově představuje melanom 17. nejčastější typ nádoru (1,8 % ze všech typů nádorů). Incidence melanomu má vrůstající trend, přičemž postihuje především bílou populaci. V ČR byla v roce 2021 incidence zhoubného melanomu kůže 31 případů/100 000 s vrcholem ve věku 70 let, mortalita dosahovala 4 případy/100 000.²

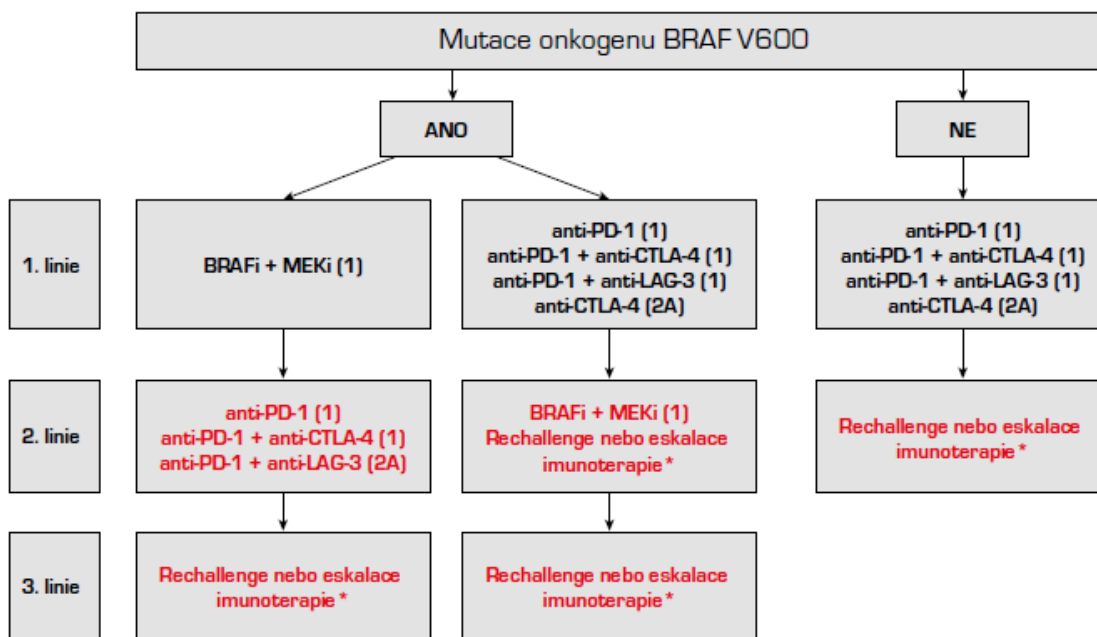
Hlavní karcinogen podílející se na vzniku melanomu je ultrafialové záření, které je spojeno s výrazným poškozením DNA a vysokou mírou vzniku mutací. Mezi rizikové faktory melanomu patří světlý typ kůže, předchozí anamnéza melanomu, přítomnost klinicky atypických znamének nebo dysplastických névů, pozitivní rodinná anamnéza melanomu a vzácně dědičné genetické mutace. Melanom se však může vyskytnout v jakékoli etnické skupině a také v oblastech těla, které nejsou výrazně vystaveny slunečnímu záření.³ Přibližně u 40-50 % kožních melanomů se vyskytuje aktivační mutace BRAF-V600, NRAS mutace asi u 20 % nádorů.⁴

Postavení přípravku v managementu léčby

1. Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS)

Standardem léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (u nemocných s mutací onkogenu BRAF V600) a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory. Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem. Kombinace nivolumab + ipilimumab je účinnější než ipilimumab v monoterapii a podle deskriptivní analýzy má lepší výsledky než samotný nivolumab, je však zatížena vyšší toxicitou. Kombinace nivolumab + relatlimab je účinnější než samotný nivolumab, s jen mírným navýšením toxicity.

Léčebný algoritmus pokročilého maligního melanomu (inoperabilní stadium III a IV)



BRAFi + MEKi: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib

anti-CTLA-4: ipilimumab

anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab

anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab + ipilimumab

anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab + relatlimab (v 1. linii při expresi PD-L1 na nádorových buňkách pod 1 %)

* Rechallenge imunoterapie: opakované podání preparátu ze stejné terapeutické třídy, která byla dříve efektivní při léčbě pokročilého onemocnění

* Eskalace imunoterapie: podání preparátu ze stejné terapeutické třídy + nový lék s jiným mechanismem účinku (např. kombinace nivolumab + ipilimumab po selhání monoterapie s anti-PD-1 protilátkou)

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2025 v dané indikaci stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

V algoritmu léčby je kombinace nivolumab + relatlimab vedena jako jedna z terapeutických možností s tím, že je třeba při indikaci dbát na stanovené podmínky úhrady, tzn. že v současné době je tato kombinace hrazena pouze pro pacienty s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 %, kteří nejsou vhodní pro léčbu kombinací nivolumabu s ipilimumabem.

2) European Society for Medical Oncology (ESMO)⁵

Dle doporučení ESMO je v současné době standardem v první linii léčby neresekovatelného melanomu stádia III/IV:

- Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab
- Anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab+ipilimumab
- Anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab+relatlimab
- V případě přítomné mutace BRAF V600: BRAFi + MEKi (dabrafenib+trametinib, encorafenib+binimetinib, vemurafenib+cobimetinib)

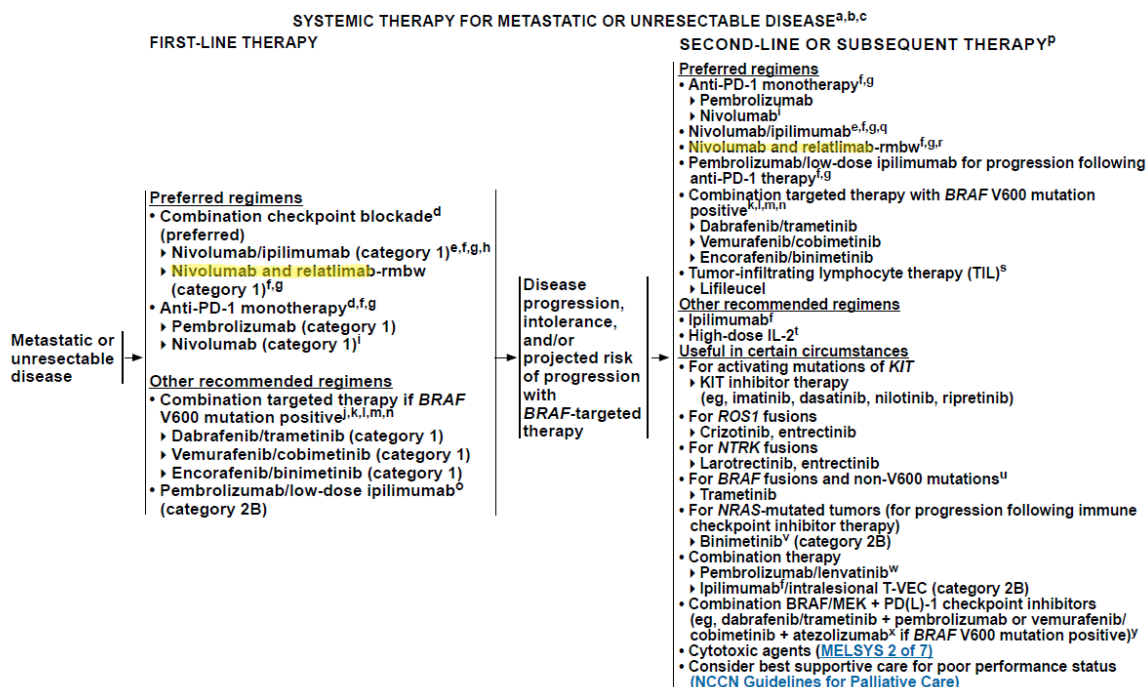
Podle aktuálních pokynů Evropské společnosti je kombinace nivolumabu a relatlimabu (LP OPDUALAG) schválena pro první linii léčby pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s expresí PD-L1 <1 %.

ESMO uvádí, že přínos této kombinace byl prokázán u pacientů s nízkou expresí PD-L1, kde došlo k prodloužení

přežití bez progresu ve srovnání s monoterapií nivolumabem. U pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % nebyl zaznamenán statisticky významný přínos kombinované terapie oproti samotnému nivolumabu.

3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines 2025³

NCCN uvádí kombinaci nivolumab+relatlimab jako preferovaný režim léčby metastatického nebo neresekovatelného melanomu v 1. linii (kategorie 1) a ve 2. linii (kategorie 2A), a to nezávisle na expresi PDL-1.



NCCN guidelines současně uvádí, že testování na míru exprese PD-L1 by nemělo být vodítkem pro volbu terapeutického režimu.

Další evidence:

- 1) Česká dermatovenerologická společnost (ČDS) již ve svém stanovisku ze dne 22. 1. 2024⁶ uvedla, že pacient vhodný pro léčbu LP OPDUALAG je ve svých charakteristikách shodný s pacientem doposud léčeným anti-PD-1 monoterapií (nivolumab, pembrolizumab).

Kombinace nivolumab+relatlimab tedy představuje další možnost léčby pomocí inhibitorů kontrolních bodů, přičemž jak výše uvedené anti-PD-1 monoterapie, tak další zástupce imunoterapie se stejnou výší doporučení, ipilimumab v kombinaci s nivolumabem, nejsou při indikaci z prostředků veřejného zdravotního pojištění omezeni mírou exprese PD-L1 na nádorových buňkách.

- 2) Česká onkologická společnost (ČOS) ve svém stanovisku ze dne 8. 4. 2025⁷ uvedla, že exprese PD-L1 je časově i místně proměnný faktor, určuje se vstupně a dále se jeho dynamika nesleduje, proto je hodnota tohoto parametru pro terapeutickou rozvahu omezená.

Výše uvedené dokládá např. podklad Placke et. al. 2023⁸, kde byly zkoumány vzorky nádorové tkáně u pacientů s neresekovatelným, metastatickým melanomem (v rámci německého registru kožních nádorů ADOREG). V rámci této studie byla pozorována rozdílná exprese PD-L1 ve vzorcích odebraných z různých nádorových ložisek téhož pacienta, což vedlo k nejednoznačným výsledkům při klasifikaci nádorů dle exprese PD-L1 u značného počtu pacientů. Zatímco jeden vzorek by vedl ke klasifikaci „PD-L1 pozitivní“, další vzorek u téhož pacienta by byl PD-L1 negativní (PD-L1 < 1 %).

Podklad Vestergaard et al. 2025⁹ pak prokazuje, že rovněž v čase může docházet k rozdílným výsledkům, co se týče míry exprese PD-L1.

Závěr Ústavu:

Klinická evidence naznačuje, že zjištěná míra exprese PD-L1 u daného pacienta nemusí validně odrážet reálný celkový stav (roli může hrát místo i čas odběru vzorku) a tudíž, jak také uvedla ČOS ve svém vyjádření⁷, má hodnota tohoto parametru omezenou vypovídající hodnotu.

Závěr Ústavu k postavení kombinace nivolumab + relatlimab v algoritmech léčby

Použití fixní kombinace nivolumabu a relatlimabu v požadované indikaci, tzn. u populace pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, není v současné době uvedeno v národních doporučeních. Ve svém vyjádření ze dne 8. 4. 2025⁷ však ČOS podpořila podání kombinace nivolumab+relatlimab v požadované populaci. ČOS uvedla, že výpovědní hodnota míry exprese PD-L1 má v rámci rozhodovacího procesu ohledně terapie pokročilého melanomu omezenou hodnotu, a toto stanovisko potvrzuje i výše uvedená evidence^{8,9}.

Z Modré knihy¹⁰ je dále zřejmé, že LP OPDUALAG nepředstavuje pro předmětnou skupinu pacientů jedinou možnost léčby.

Identifikace relevantních komparátorů

Na základě národních doporučených postupů (Modrá kniha¹⁰) a vyjádření ČDS⁶ Ústav identifikoval pro populaci pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 % jako relevantní komparátory režimy **nivolumab a pembrolizumab podávané v monoterapii**.

Ústav doplňuje, že kombinaci nivolumab + ipilimumab nepovažuje za relevantní komparátor, neboť dle navrhovaných podmínek úhrady (v požadovaném rozšíření o populaci s expresí PD-L1 ≥ 1 %) má být LP OPDUALAG hrazen pouze pacientům, kteří nejsou vhodní pro kombinační léčbu nivolumabem a ipilimumabem.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost fixní kombinace nivolumabu a relatlimabu (NIVO+RELA) v léčbě pacientů s dříve neléčeným metastazujícím nebo neresekovatelným melanomem byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 2/3 RELATIVITY-047.^{11,12}

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene léčeného kombinací NIVO+RELA (480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu jednou za 4 týdny) a nivolumabem (NIVO) v monoterapii (480 mg jednou za 4 týdny). Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Léčba byla povolena i po výskytu progresu hodnocené dle kritérií RECIST v1.1, pokud byl investigátorem nadále pozorován klinický přínos bez netolerovatelných nežádoucích účinků.

Randomizace byla stratifikována dle:

- nádorového PD-L1 (≥ 1 % vs. < 1 %)
- exprese LAG-3 (≥ 1 % vs. < 1 %)

- stavu mutace BRAF V600 a stadia M dle stagingového systému AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) verze 8 (M0/M1 vs. M1)

Cíle studie:

hodnoceny zkoušejícím lékařem (IRC) i nezávislou zaslepenou komisí (BICR) dle kritérií RECIST 1.1

primární cíl:

- PFS (přežití bez progresu; dle BICR) v celkové populaci (ITT)

sekundární cíle:

- OS (celkové přežití) v ITT
- ORR (výskyt objektivní odpovědi) v ITT
- DOR (trvání odpovědi) v ITT
- TTR (doba do léčebné odpovědi) v ITT

další sledované cíle:

- kvalita života (EORTC QLQ-C30)

Předem byla také definována explorační analýza podskupin pro parametry PFS, OS a ORR, mimo jiné dle exprese PD-L1 na nádorových buňkách.

Základní charakteristiky pacientů ve studii RELATIVITY-047:

Characteristic	Nivolumab + Relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)	Total (N=714)
Age — median (range), yr	63 (20–94)	62 (21–90)	63 (20–94)
Female — no. (%)	145 (40.8)	153 (42.6)	298 (41.7)
AJCC v8 metastasis stage — no. (%)			
M1a	77 (21.7)	107 (29.8)	184 (25.8)
M1b	85 (23.9)	88 (24.5)	173 (24.2)
M1c	151 (42.5)	127 (35.4)	278 (38.9)
M1d	6 (1.7)	11 (3.1)	17 (2.4)
ECOG PS — no. (%)			
0	236 (66.5)	242 (67.4)	478 (66.9)
1	119 (33.5)	117 (32.6)	236 (33.1)
LDH level — no. (%)			
Above the ULN	130 (36.6)	128 (35.7)	258 (36.1)
>2 × ULN	32 (9.0)	31 (8.6)	63 (8.8)
Prior neoadjuvant/adjuvant — no. (%)†	33 (9.3)	27 (7.5)	60 (8.4)
Tumor burden — median (minimum–maximum), mm‡	59.0 (10–317)	54.5 (10–548)	—
Melanoma subtype classification — no. (%)§			
Cutaneous acral	41 (11.5)	41 (11.4)	82 (11.5)
Cutaneous nonacral	249 (70.1)	254 (70.8)	503 (70.4)
Mucosal	23 (6.5)	28 (7.8)	51 (7.1)
Stratification factors — no. (%)			
LAG-3 expression			
≥1%	268 (75.5)	269 (74.9)	537 (75.2)
<1%	87 (24.5)	90 (25.1)	177 (24.8)
PD-L1 expression			
≥1%	146 (41.1)	147 (40.9)	293 (41.0)
<1%	209 (58.9)	212 (59.1)	421 (59.0)
BRAF mutation status			
Mutant	136 (38.3)	139 (38.7)	275 (38.5)
Wild-type	219 (61.7)	220 (61.3)	439 (61.5)
AJCC metastasis stage			
M0/M1any[0]¶	232 (65.4)	237 (66.0)	469 (65.7)
M1any[1]	123 (34.6)	122 (34.0)	245 (34.3)

Výsledky studie RELATIVITY-047:

Žádáno je o stanovení úhrady pro off label populaci, tzn. pro pacienty s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. Nicméně jak bylo uvedeno výše (viz část „Postavení přípravku v managementu léčby“ tohoto dokumentu), dle dostupné evidence má míra exprese PD-L1 omezenou výpovědní hodnotu. Ústav proto pro úplnost uvádí vždy výsledky pro hodnocenou populaci s PD-L1 ≥ 1 % i pro celou ITT populaci (tedy nezávisle na expresi PD-L1):

Výsledky porovnání kombinace nivolumab+relatlimab vs. monoterapie nivolumabem v čase:

	HR (95% CI) pro parametry PFS, OS ORR rozdíl (95% CI) pro parametr ORR		
Medián sledování	13,2 měsíců ¹¹	19,3 měsíců ¹²	33,8 měsíců ¹³
PFS:			
ITT populace	0,76 (0,62-0,92)	0,78 (0,64-0,94)	0,79 (0,66-0,95)
Pacienti s PD-L1 ≥ 1 %	0,95 (0,68-1,33)	0,96 (0,70-1,31)	0,98 (0,73-1,32)
OS:			
ITT populace	0,80 (0,64-1,01)	0,81 (0,64-1,01)	0,81 (0,66-0,99)
Pacienti s PD-L1 ≥ 1 %		0,84 (0,57-1,24)	0,78 (0,56-1,08)
ORR:			
ITT populace	10,3 (3,4-17,3)	10,5 (3,4-17,5)	10,0 (2,8-17,0)
Pacienti s PD-L1 ≥ 1 %		7,8 (-3,6 až 19,0)	7,2 (-4,2 až 18,3)

Výsledky pozorované v rámci interim analýzy s mediánem sledování 13,2 měsíců prokázaly signifikantní přínos kombinace NIVO+RELA oproti monoterapii NIVO v parametru PFS v ITT populaci. Pro hodnocenou subpopulaci pacientů s PD-L1 ≥ 1 % je pak možné zhodnotit účinnost kombinace NIVO+RELA jako alespoň srovnatelnou s monoterapií NIVO. Výsledky z dalšího sledování zůstávají konzistentní, a tedy tyto závěry dále potvrzují.

Analýza podskupin pro primární parametr PFS s mediánem sledování 13,2 měsíců¹⁴:

		Opdualag		Nivolumab		Unstratified HR (95% CI) Opdualag vs nivolumab	
	N	N of events (N of patients)	mPFS (95% CI)	N of events (N of patients)	mPFS (95% CI)		
OVERALL	714	180 (355)	10.12 (6.37, 15.74)	211 (359)	4.63 (3.38, 5.62)	0.76 (0.62, 0.92)	●
LAG-3 STATUS AT BASELINE USING 1% CUTOFF							
LAG-3 ≥ 1%	537	131 (268)	12.58 (6.67, 23.10)	151 (269)	4.76 (4.47, 8.61)	0.75 (0.59, 0.95)	●
LAG-3 < 1%	177	49 (87)	4.83 (2.86, 10.05)	60 (90)	2.79 (2.79, 4.63)	0.78 (0.54, 1.15)	●
LAG-3 STATUS AT BASELINE USING 5% CUTOFF							
LAG-3 ≥ 5%	255	53 (121)	19.55 (10.09, N.A.)	66 (134)	10.15 (5.36, 19.61)	0.81 (0.57, 1.17)	●
LAG-3 < 5%	459	127 (234)	6.37 (4.60, 13.70)	145 (225)	2.89 (2.79, 4.53)	0.70 (0.55, 0.89)	●
PD-L1 STATUS AT BASELINE USING 1% CUTOFF							
PD-L1 ≥ 1%	293	68 (146)	15.74 (10.09, 25.79)	67 (147)	14.72 (5.09, N.A.)	0.95 (0.68, 1.33)	●
PD-L1 < 1%/NON-QUANTIFIABLE	421	112 (209)	6.37 (4.60, 11.83)	144 (212)	2.92 (2.79, 4.50)	0.66 (0.51, 0.84)	●
PD-L1 STATUS AT BASELINE USING 5% CUTOFF							
PD-L1 ≥ 5%	174	33 (88)	N.A. (13.70, N.A.)	36 (86)	19.61 (6.67, N.A.)	0.66 (0.54, 1.38)	●
PD-L1 < 5%/NON-QUANTIFIABLE	540	147 (267)	6.51 (4.86, 10.68)	175 (273)	3.48 (2.83, 4.63)	0.73 (0.58, 0.90)	●
PD-L1 STATUS AT BASELINE USING 10% CUTOFF							
PD-L1 ≥ 10%	140	29 (71)	N.A. (5.85, N.A.)	26 (69)	N.A. (10.48, N.A.)	1.13 (0.66, 1.92)	●
PD-L1 < 10%/NON-QUANTIFIABLE	574	151 (284)	8.31 (5.32, 13.70)	185 (290)	3.48 (2.83, 4.63)	0.69 (0.56, 0.86)	●

Z analýzy podskupin je zřejmé, že i při zahrnutí pacientů s expresí PD-L1 až do 5 % či 10 % zůstává signifikantní přínos LP OPDUALAG v parametru PFS oproti monoterapii nivolumabem zachován. Z analýz dle různých cut off hodnot pak lze s ohledem na nesignifikantnost výsledků možné účinnosti kombinace nivolumab+relatlimab vs. nivolumab u populací s expresí PD-L1 ≥ 1 %, 5 % i 10 % vyhodnotit alespoň jako srovnatelnou.

Dle ČOS⁷ analýza podskupin ve studii RELATIVITY-047¹¹ prokázala, že práh exprese PD-L1 na hodnotě 1 % nedělí populaci pacientů na skupiny s odpovědí na léčbu a bez odpovědi na léčbu v parametrech PFS, OS a ORR.

Bezpečnost:

Frekvence závažných NÚ souvisejících s léčbou stupně 3/4 byla vyšší v rameni NIVO+RELA oproti rameni NIVO (10,7 % vs. 5,3 %), nicméně žádný závažný individuální NÚ stupně 3/4 nebyl reportován ve více jak 2 % případů. Nejčastěji se jednalo o únavu (1,4 % vs. 0,3 %), průjem (1,1 % vs. 0,6 %), vyrážku (0,8 % vs. 0,6 %) a artralгии (0,8 % vs. 0,3 %). Zdá se tedy, že neexistuje specifická souvislost mezi závažnými s léčbou souvisejícími NÚ a jednou z léčebných

modalit. Imunitně podmíněné NÚ stupně 3/4 pak zahrnovaly hepatitidu (4,2 % vs. 1,7 %), adrenální nedostatečnost (1,7 % vs. 0 %), průjem/kolitidu (1,4 % vs. 1,4 %) a nefritidu/renální dysfunkci (1,1 % vs. 1,1 %). Léčbu přerušilo z důvodu NÚ 9,0 % pacientů s NIVO+RELA vs. 3,6 % pacientů s NIVO.¹² Dle lékové agentury EMA byla ve skupině NIVO+RELA pozorována vyšší incidence nežádoucích účinků, nicméně rozdíly v toxicitě stupně 3/4 jsou malé¹⁵. Žadatel dále dodal statistické vyhodnocení bezpečnosti, které dokládá, že mezi skupinami pacientů s PD-L1 < 1 % a ≥ 1 % nejsou v parametrech bezpečnosti statisticky významné rozdíly.

Komparativní srovnání NIVO+RELA s komparátorem pembrolizumab:

Ústav vyhodnotil klinickou účinnost a bezpečnost terapie nivolumabem a pembrolizumabem v předemtné indikaci (v celkové populaci) jako srovnatelnou již ve správním řízení o stanovení výše a podmínek úhrady LP OPDUALAG sp. zn. SUKLS234162/2023¹⁶.

Závěr Ústavu ke komparativní účinnosti a bezpečnosti:

Klinická studie RELATIVITY-047¹¹⁻¹³ prokázala významný přínos v primárním parametru PFS v ITT populaci ve prospěch NIVO+RELA oproti monoterapii NIVO (snížení rizika progresu o 24 %; HR 0,75 (95% CI; 0,62-0,92; p=0,006)).

V předem specifikované analýze podskupin pro hodnocení off label subpopulaci, tzn. u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %, nebyl mezi rameny pozorován významný rozdíl v parametru PFS a ani v dalších sekundárně sledovaných parametrech (OS, ORR). Účinnost kombinace NIVO+RELA a monoterapie NIVO u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 tak lze zhodnotit jako minimálně srovnatelnou.

Léčba NIVO+RELA vykazovala ve studii přijatelný bezpečnostní profil.

Na podkladě dostupné evidence Ústav vyhodnotil režimy nivolumab a pembrolizumab jako srovnatelně účinné i bezpečné. Tudíž je doložena srovnatelná účinnost a bezpečnost i oproti pembrolizumabu.

Na základě výše uvedeného Ústav přistupuje ke kombinaci NIVO+RELA oproti oběma komparátorům, monoterapii nivolumabem i pembrolizumabem, jako k intervencím s obdobnou účinností a bezpečností.

Ústav dále uvádí, že na základě shromážděných podkladů dospěl k závěru, že použití fixní kombinace nivolumab a relatlimab v off label indikaci léčba lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 % je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním.

Údaje z klinické praxe

Nejsou k dispozici.

Limitace klinické evidence

Ústav nenalezl zásadní limitace.

Do studie RELATIVITY-047¹¹ byli zařazeni pouze dospělí pacienti, přičemž žadatel požaduje úhradu LP OPDUALAG u dospělých a dospívajících od 12 let. Ústav akceptuje podmínky úhrady LP OPDUALAG pro dospívající od 12 let s odkazem na stanovisko Evropské lékové agentury (EMA)¹⁵, která s ohledem na srovnatelnou patofyziologii, léčbu a prognózu metastatického melanomu u dospělých a dospívajících považuje extrapolaci účinnosti a bezpečnosti z dospělých na populaci dospívajících za přijatelnou.

Blíže ke stanovení úhrady rovněž pro dospívající od 12 let a omezení léčby předemtného LP OPDUALAG na 24 měsíců, viz individuální správní řízení vedené s LP OPDUALAG pod sp. zn. SUKLS234162/2023.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

Nepožaduje.

Hodnocení Ústavu

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

U složených léčivých přípravků s úhradou vypočtenou dle ustanovení § 39b odst. 12 / 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění se referenční indikace nestanovuje.

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

Ústav uvádí, že stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se na základě platné legislativy již neřídí ustanovením § 39c odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nýbrž ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Jelikož tedy složené léčivé přípravky jako takové nemají žádnou základní úhradu za obvyklou denní terapeutickou dávku (ODTD) a stejná úhrada se stanoví pouze přípravkům s obsahem stejné kombinace léčivých látek a jejich obsahu, nemá u složených přípravků hodnocení terapeutické zaměnitelnosti a stanovení referenční indikace vliv na výslednou výši úhrady přípravku. Ústav proto LP do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků **nezařazuje**.

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

Nenalezena.

Stanovení ODTD

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

Ústav uvádí, že stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se řídí ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Proto Ústav ODTD léčivým přípravkům s obsahem fixní kombinace nivolumab 240 mg/ relatlimab 80 mg v tomto správním řízení nestanovil.

Podle platného SmPC¹ LP OPDUALAG je doporučené dávkování v uvedené indikaci 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu jednou za 4 týdny, což odpovídá dávkování použitému v registrační studii¹¹ a národním doporučeným postupům (Modrá kniha)¹⁰.

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

Fixní kombinace léčivých látek relatlimab a nivolumab není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Maximální cena byla stanovena ve správním řízení vedeném s LP OPDUALAG pod sp. zn. SUKLS234162/2023¹⁶ ve výši 166 511,81 Kč.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Léčivý přípravek s fixní kombinací léčivých látek nivolumab/relatlimab obsahuje 2 léčivé látky, přičemž pouze jedna z nich se vyskytuje v samostatně hrazeném monokomponentním přípravku. Úhrada byla pro každou kombinaci léčivých látek a jejich obsahu stanovena dle nejnižší úhrady zjištěné podle jednotlivých písmen ustanovení § 39b odst. 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení úhrady dle ustanovení § 39b odst. 13 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Do cenového srovnání byly v souladu s ustanovením § 39b odst. 13 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění zařazeny léčivé přípravky, které obsahují tutéž kombinaci léčivých látek a jejich obsahu jako léčivé přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení. Při zjišťování dostupnosti Ústav postupoval dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb. a ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění obdobně.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 3. čtvrtletí 2024.

Nejnižší cena výrobce pro danou fixní kombinaci v přepočtu na jednotku lékové formy zjištěná v zemích Evropské unie:

Fixní kombinace	Velikost balení	Léčivý přípravek s nejnižší cenou v EU	Cena výrobce	Cena výrobce/jednotku	Země
nivolumab 240 mg/ relatlimab 80 mg	1 injekční lahvička	OPDUALAG 240MG/80MG INF CNC SOL 1X20ML	139 968,51144886 Kč	139968,5114 Kč	Kypr

Úhrada dané fixní kombinace za jednotku lékové formy odpovídá nejnižšímu podílu ceny výrobce přípravku s cenou v EU přepočtenou na Kč a počtu jednotek lékové formy v balení.

Rozhodným obdobím je 3. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Stanovení úhrady dle ustanovení § 39b odst. 13 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií RELATIVITY-047, Tawbi et al., 2022¹¹, Long et al., 2023¹² a Tawbi et al., 2024¹³. Přežití do progresu onemocnění (PFS) za horizontem klinické studie bylo extrapolováno pomocí generalizované gama funkce.

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 a její administraci a management nežádoucích účinků. Zdrojem pro určení nákladů byla předchozí správní řízení, náklady na hodnocený přípravek představovaly 160 860,99 Kč (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představeném základním scénáři činila úspora nákladů na 1 pacienta 3 257 078 Kč ve srovnání s nivolumabem a 6 244 885 Kč ve srovnání s pembrolizumabem. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Vzhledem k tomu, že pro pacienty s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$ nebyla prokázána signifikantně vyšší účinnost, Ústav žádal o použití analýzy typu cost-minimization (CMA). Tomuto požadavku žadatel vyhověl.

Časový horizont, údaje o účinnosti a náklady

Ústav ve výzvě k součinnosti žádal o použití časového horizontu 2 let. Tomuto požadavku žadatel nevyhověl a uvažuje místo toho časový horizont 30 let.

Problémem předložených analýz je fakt, že náklady na komparátory jsou uvažovány v horizontu 30 let, zatímco náklady na hodnocenou intervenci jsou omezeny na 2 roky. V podkladové studii RELATIVITY-047 přitom byly léčivé přípravky podávány v obou ramenech shodně do progresu onemocnění. Tomu odpovídají i přínosy pozorované v této studii. Výsledky studie RELATIVITY-047, co se týče účinnosti, ukazují numericky obdobné či mírně lepší výsledky v rameni hodnocené intervence (pro primární výstupní parametr PFS: $HR_{PFS} = 0,98$ (0,73 až 1,32)), ovšem za předpokladu obdobného způsobu podávání léčby (tj. do progresu onemocnění) v obou ramenech. Nebylo prokázáno, že při předčasném ukončení léčby v jednom ze srovnávaných ramen, zůstane srovnatelná účinnost zachována. Předpoklad srovnatelné účinnosti tak lze mít za dostatečně odůvodněný pouze v horizontu 2 let.

Ústav také uvádí, že ve správním řízení sp. zn. SUKLS218683/2015¹⁷ bylo v analýze nákladové efektivity, na jejímž základě byla LP OPDIVO v předmětné indikaci přiznána úhrada, rovněž uvažováno omezení podávání léčby nivolumabem na dobu 96 týdnů. Pouze s touto podmínkou byla u LP OPDIVO splněna podmínka nákladové efektivity.

Obdobně ve správním řízení sp. zn. SUKLS220730/2015¹⁸, kde v předmětné indikaci byla přiznána úhrada pembrolizumabu (LP KEYTRUDA), byla léčba pembrolizumabem uvažována pouze maximálně po dobu 2 let.

Ústav proto i nadále považuje za nejvhodnější časový horizont 2 let.

Náklady

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na komparátory jsou ovlivněny finančními ujednáními, která jsou předmětem obchodního tajemství. Reálné náklady na nivolumab a pembrolizumab tak budou odlišné (nižší).

Ústav rovněž uvádí, že uvažované náklady na komparátory jsou výrazně vyšší než náklady na tyto komparátory uvažované ve správních řízeních, kde jim byla přiznána úhrada, kde tyto nižší náklady byly nutnou podmínkou pro splnění podmínky nákladové efektivity. Ve správním řízení sp. zn. SUKLS218683/2015¹⁷, kde byla ve stejné indikaci

přiznána úhrada LP OPDIVO, byly uvažovány náklady na LP OPDIVO ve výši 2 404 528 Kč, čemuž by po přepočtu na aktuální nižší jednotkové náklady odpovídaly náklady ve výši 1 418 996 Kč. Spolu s uvažovanými ostatními náklady (408 821 Kč) by pak celkové náklady v rameni nivolumabu činily 1 827 817 Kč. Obdobně ve správním řízení sp. zn. SUKLS220730/2015¹⁸, kde v předmětné indikaci byla přiznána úhrada pembrolizumabu (LP KEYTRUDA), byly uvažovány náklady odpovídající modelovanému průměrnému PFS 1,64 roku.

Ústav také upozorňuje, že v předložených analýzách nebyla zohledněna možnost ukončení léčby z důvodů jiných, než je progresse onemocnění (dle Tawbi et al., 2022¹¹ v rameni nivolumabu přibližně 30 % případů ukončení léčby bylo z jiných důvodů).

Výsledek a jeho prezentace

Ústav ve svém odhadu zohlednil pouze náklady na léčivé přípravky. Rozdíly v nákladech na administraci a řešení nežádoucích účinků jsou ve srovnání s náklady na léčivé přípravky samotné zanedbatelné.

Náklady v rameni hodnocené intervence Ústav převzal přímo z předložené analýzy CMA. Náklady na komparátory vycházejí z předložené analýzy dopadu na rozpočet – odpovídají nákladům v prvních 2 letech s diskontací.

Analýza senzitivity

Alternativně by snad bylo možno uvažovat i o mírně delším časovém horizontu. Ve správním řízení sp. zn. SUKLS234162/2023¹⁶ byl uvažován časový horizont 7letý, přičemž bylo předpokládáno, že v tomto časovém horizontu určitý léčebný efekt (přínos oproti komparátorům) přetrvává. U podskupiny pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % byly nicméně pozorovány numericky horší výsledky. Ústav by se v tomto případě přikláněl ke kompromisnímu časovému horizontu 3letému (odhadovaný výsledek viz analýza senzitivity níže).

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu (časový horizont 3 roky)

	Náklady	Δ Nákladů
Hodnocená intervence	4 830 614 Kč	-
Nivolumab (LP OPDIVO)	2 991 080 Kč	1 839 534 Kč
Pembrolizumab (LP KEYTRUDA)	4 126 412 Kč	704 202 Kč

Výsledky analýzy

Výsledky scénáře, který Ústav považuje za metodicky vyhovující, jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu (časový horizont 2 roky)

	Náklady	Δ Nákladů
Hodnocená intervence	4 830 614 Kč	-
Nivolumab (LP OPDIVO)	1 908 684 Kč	2 921 930 Kč
Pembrolizumab (LP KEYTRUDA)	2 632 941 Kč	2 197 673 Kč

Základní scénář po přepočtu nepovažuje Ústav za relevantní, jelikož Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na komparátory LP OPDIVO a LP KEYTRUDA jsou ovlivněny finančními ujednáními, která jsou předmětem obchodního tajemství. Reálné náklady na nivolumab a pembrolizumab tak budou odlišné (nižší).

Ústav posoudil scénáře, ve kterém zohlednil náklady na komparátory ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS141142/2024¹⁹ (LP OPDIVO) a SUKLS247906/2023²⁰ (LP KEYTRUDA). Tento scénář ukazuje, že hodnocená intervence je ve srovnání s komparátorem ještě nákladnější.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť jeho nastavení obsahuje limitace a současně nebyly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem

a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Při zohlednění nastavení metodicky preferovaného nastavení dle Ústavu (viz kapitola *Výsledky analýzy*) výsledek není srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek časový horizont a způsob extrapolace PFS (kalkulace nákladů).

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav uvádí, že za zásadní limitace předložené analýzy nákladové efektivity považuje především časový horizont a s ním související údaje o účinnosti a bezpečnosti a náklady (blíže viz kapitola Posouzení předložené analýzy). Tyto vady Ústav nicméně vlastním přepočtem analýzy eliminoval.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku OPDUALAG v první linii léčby pokročilého melanomu s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 % populace ukazuje při srovnatelné účinnosti navýšení nákladů ve výši 2,9 mil. Kč ve srovnání s nivolumabem a 2,2 mil. Kč ve srovnání s pembrolizumabem. **Po zohlednění nákladů na komparátory LP OPDIVO a LP KEYTRUDA známých Ústavu z úřední činnosti ve správních řízeních sp. zn. SUKLS141142/2024¹⁹ (LP OPDIVO) a SUKLS247906/2023²⁰ (LP KEYTRUDA) při alespoň srovnatelných přínosech nákladnější intervenci.** Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci.

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

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku OPDUALAG ve srovnání s komparátory nivolumabem a pembrolizumabem v první linii léčby pokročilého melanomu s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 % populace. Velikost cílové populace byla na základě předchozích správních řízení a vyjádření odborné společnosti (odhad České dermatovenerologické společnosti ze dne 22. 1. 2024 předložený pod č. j. suk19621/2024 ve správním řízení SUKLS234162/2023⁶) odhadnuta na 122 pacientů ročně a penetrace na trh představovala 30 %, čemuž odpovídá celkem 36 pacientů ročně zahajujících léčbu v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 160 860,99 Kč (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 56,4 až 22,7 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP OPDUALAG odpovídaly 4 891 516 Kč, léčeného nivolumabem 3 589 268 Kč a léčeného pembrolizumabem pak 4 932 536 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Penetrace

Ústav s ohledem na neprokázaný přínos v primárním hodnoceném parametru (PFS) a pozorované tendenci k vyššímu výskytu nežádoucích účinků u hodnocené terapie ve srovnání s komparátory požadoval ve výzvě k součinnosti použití nižšího odhadu penetrace. Nicméně s ohledem na vyjádření odborné společnosti předložené dne 9. 4. 2025 se Ústav přiklonil k ponechání původní penetrace ve výši 50 %.

Náklady

Reálné náklady na komparátory nivolumab a pembrolizumab budou nižší z důvodu existence finančních ujednání. Ústav také upozorňuje, že v předložených analýzách nebyla zohledněna možnost ukončení léčby z důvodů jiných, než je progresse onemocnění (dle Tawbi et al., 2022¹¹ v rameni nivolumabu přibližně 30 % případů ukončení léčby bylo z jiných důvodů).

Doba setrvání na léčbě

Náklady na komparátory jsou uvažovány do progresse onemocnění dle podmínek úhrady platných v dané indikaci pro LP OPDIVO a LP KEYTRUDA. Dle předchozích správních řízení i dle vyjádření odborné společnosti lze nicméně očekávat, že doba podávání bude kratší. Ústav proto v rámci analýz senzitivity uvádí i výsledky scénáře, kde náklady na komparátory jsou rovněž uvažovány pouze v prvních dvou letech.

Výsledek

Ústav ve svém přepočtu pouze upravil penetraci hodnocené intervence na hodnoty použité v původním základním scénáři.

Nejistota

V rámci analýzy senzitivity Ústav uvádí scénář, kde je podávání terapie omezeno na 2 roky nejen v rameni hodnocené intervence, ale i u komparátorů. S ohledem na vyjádření odborné společnosti předložené dne 9. 4. 2025⁷ je možné, že takovéto omezení je v praxi u imunoterapie často aplikováno.

Výsledky a nejistota analýzy

Ústav pro rozhodnutí o výši dopadu na rozpočet považuje za rozhodný výsledek scénáře předloženého v reakci na výzvu k součinnosti s použitím původní penetrace hodnocené intervence.

Výsledek analýzy po přepočtu Ústavem není relevantní, jelikož náklady na komparátory LP OPDIVO a LP KEYTRUDA jsou ovlivněny finančními ujednáními.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů nivolumab	61	61	61	61	61
	Počet pacientů pembrolizumab	61	61	61	61	61
	Náklady nivolumab (Kč)	71 777 220	117 769 246	155 564 561	188 784 005	218 945 350
	Náklady pembrolizumab (Kč)	100 817 427	162 391 632	213 192 190	260 417 012	300 873 561
	Náklady celkem (Kč)	172 594 647	280 160 878	368 756 751	449 201 017	519 818 911
Svět s intervencí	Počet pacientů nivolumab	30,5	30,5	30,5	30,5	30,5
	Počet pacientů pembrolizumab	30,5	30,5	30,5	30,5	30,5
	Počet pacientů HI	61	61	61	61	61
	Náklady nivolumab (Kč)	36 140 755	59 298 333	78 328 761	95 055 178	110 241 804
	Náklady pembrolizumab (Kč)	50 762 873	81 766 279	107 345 014	131 123 320	151 493 714
	Náklady HI (Kč)	178 828 842	293 490 940	293 490 940	293 490 940	293 490 940
	Náklady celkem (Kč)	265 732 470	434 555 551	479 164 714	519 669 438	555 226 458
	Dopad na rozpočet (Kč)	93 137 823	154 394 673	110 407 963	70 468 421	35 407 547

Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč) (30% penetrace, PFS dle funkce lognormální)	54,8	92,4	69,4	50,7	35,7
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč) (doba na léčbě omezena na 2 roky u všech LP)	93,1	154,4	154,4	154,4	154,4

HI – hodnocená intervence

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Scénář není relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení nebyly předloženy předmětné smlouvy. Ústav také preferuje odlišné nastavení základního scénáře (vyšší penetraci). Reálné náklady na pembrolizumab budou v důsledku existence finančních ujednání nižší. Zohlednění výše uvedeného vede v obou případech k navýšení dopadu na rozpočet.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na komparátory nivolumab (LP OPDIVO) a pembrolizumab (LP KEYTRUDA), které jsou dle správních řízení sp. zn. SUKLS141142/2024¹⁹, resp. sp. zn. SUKLS247906/2023²⁰ ovlivněny uzavřeným finančním ujednáním.

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda kalkulovaný dopad na rozpočet je ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený či vyšší. Pro úplnost však Ústav v tabulce níže uvádí přehled správních řízení vedených v indikaci maligní melanom.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS180419/2014	YERVOY	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS218683/2015	OPDIVO	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS220730/2015	KEYTRUDA	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS474/2016	ZELBORAF	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS27300/2016	YERVOY	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS106792/2016	COTELLIC	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS155740/2016	MEKINIST	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS252620/2017	YERVOY	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS190182/2018	OPDIVO	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS93537/2020	MEKINIST, TAFINLAR	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS121916/2019	OPDIVO	adjuvance melanom	dohoda s plátcí
SUKLS234162/2023	OPDUALAG	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS247906/2023	KEYTRUDA	adjuvance melanom	dohoda s plátcí
SUKLS141142/2024	OPDIVO	maligní melanom	dohoda s plátcí

Ústav konstatuje, že ve všech výše uvedených správních řízení vedených v indikaci maligní melanom byl dopad na rozpočet ovlivněn dohodami s plátcí. Z tohoto důvodu Ústav dále provedl rešerši za účelem identifikace správních řízení vedených s léčivými přípravky určenými k terapii obdobných onemocnění (nehematologických zhoubných nádorů) a tímto postupem identifikoval 30 správních řízení, kde byla přiznána trvalá úhrada a nebyla uzavřena dohoda s plátcí o limitaci nákladů.

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS89315/2008	TARCEVA	ca plic	9,2–35,7 mil. Kč
SUKLS109914/2012	NEXAVAR	hepatocelulární karcinom	48,2–68,5 mil. Kč
SUKLS264551/2012	DOCETAXEL	ca hlavy a krku	3,8–12,7 mil. Kč

SUKLS81971/2013	AFINITOR	ca prsu	116–209 mil. Kč kumulativně 861,4 mil. Kč
SUKLS207032/2013	AVASTIN	ca ovarií	21,0–74,7 mil. Kč
SUKLS224333/2013	INLYTA	ca ledvin	2,2–3,7 mil. Kč
SUKLS20161/2014	HERCEPTIN	ca žaludku	37,1–51,1 mil. Kč
SUKLS38089/2014	VOTRIENT	ca ledvin	úspora
SUKLS199544/2014	SANDOSTATIN LAR	neuroendokrinní nádory	6,4–23,1 mil. Kč
SUKLS199544/2014	SOMATULINE	neuroendokrinní nádory	13,9–15,9 mil. Kč
SUKLS32979/2015	INLYTA	ca ledvin	úspora
SUKLS69540/2015	AFINITOR	neuroendokrinní nádory pankreatu	18,0–26,0 mil. Kč
SUKLS150522/2015	ALIMTA	ca plic	21,9–21,9 mil. Kč
SUKLS184898/2015	OPDIVO	ca ledvin	39,4–91,9 mil. Kč
SUKLS198433/2015	STIVARGA	GIST	9,4–14,2 mil. Kč
SUKLS244678/2015	XALKORI	ca plic	9,1–15,9 mil. Kč
SUKLS59815/2016	AFINITOR	neuroendokrinní nádory	13,6–19,5 mil. Kč
SUKLS131970/2016	HALAVEN	ca prsu	28–29 mil. Kč
SUKLS294556/2016	ZYKADIA	nemalobuněčný ca plic	19,2–21,4 mil. Kč
SUKLS354935/2017	LENVIMA	ca štítné žlázy	16,2–40,4 mil. Kč
SUKLS292009/2018	STIVARGA	hepatocelulární karcinom	6,2–11,9 mil. Kč
SUKLS123760/2019	LENVIMA	hepatocelulární karcinom	5,1–15,4 mil. Kč
SUKLS284412/2019	AVASTIN	ca ovarií	46,7–48,4 mil. Kč
SUKLS71238/2020	AVASTIN	ca děložního čípku	50,8–50,8 mil. Kč
SUKLS324014/2021	TAGRISSO	nemalobuněčný ca plic	59,4–181,6 mil. Kč
SUKLS218767/2022	OPDIVO	urotelální ca	113,7–110,6 mil. Kč
SUKLS241126/2022	LYNPARZA	ca prsu	66,2–83,4 mil. Kč
SUKLS42623/2023	RYEQO	děložní myom	11,6–32,4 mil. Kč
SUKLS309416/2023	OPDIVO	ca plic	13–6,8 mil. Kč
SUKLS91884/2024	ALECENSA	ca plic	23,7–40,7 mil. Kč

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 OPDUALAG ve srovnání s komparátory nivolumabem a pembrolizumabem v první linii léčby pokročilého melanomu s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$ populace odhaduje 61 pacientů ročně zahajujících léčbu LP OPDUALAG a ukazuje výsledek ve výši 93,1 až 35,4 milionů Kč ročně (celkem 463,8 mil. Kč) v prvních pěti letech.

Tento výsledek analýzy není relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátory LP OPDIVO a LP KEYTRUDA jsou ovlivněny uzavřenými finančními ujednáními.

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

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Fixní kombinace relatlimabu s nivolumabem je hrazena k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění a nejsou vhodní pro léčbu kombinací nivolumabu s ipilimumabem. Pacient má výkonnostní stav 0–1 dle ECOG. Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. Léčba je hrazena maximálně po dobu 2 let.

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) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje posuzovanému léčivému přípravku tyto podmínky úhrady:

S

P: Fixní kombinace relatlimabu s nivolumabem je hrazena k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 % a se skóre stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění a nejsou vhodní pro léčbu kombinací nivolumabu s ipilimumabem. Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. Léčba je hrazena maximálně po dobu 2 let.

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 veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Indikační omezení:

Ústav zachoval současně platné indikační omezení léčivého přípravku OPDUALAG pro dospělé a dospívající pacienty starší 12 let s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 %.

Stanovené indikační omezení je v souladu se zněním platného SmPC¹ léčivého přípravku OPDUALAG, doporučenými postupy^{3,10} a reflektuje kritéria registrační studie¹¹ (léčba dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, stav výkonnosti dle ECOG 0-1, léčba do progresu onemocnění).

Požadavek na rozšíření podmínek úhrady pro pacienty s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$ dle návrhu žadatele považuje Ústav z odborného hlediska za akceptovatelný, nicméně z důvodu neprokázané nákladové efektivity Ústav podmínky úhrady nerozšířil.

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0268188	OPDUALAG	240MG/80MG INF CNC SOL 1X20ML

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

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část „Závěr k terapeutické zaměnitelnosti“) neodpovídá žádné skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků nezařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 13 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **změnil úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 139 968,51 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 uvedeného léčivého přípravku je nižší než návrh žadatele (145 254,94 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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. **nezměnil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění, které zůstávají stanoveny takto:**

S

P: Fixní kombinace relatlimabu s nivolumabem je hrazena k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $< 1\%$ a se skóre stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění a nejsou vhodní pro léčbu kombinací nivolumabu s ipilimumabem. Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imunoonkologické terapie. Léčba je hrazena maximálně po dobu 2 let.

Odůvodnění:

Ústav zachoval uvedenému léčivému přípravku stávající podmínky úhrady, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

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

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

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

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

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

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

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