



Vyvěšeno dne: 7. 11. 2025

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

ROZHODNUTÍ

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

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0219026	CABOMETYX	20MG TBL FLM 30
0219028	CABOMETYX	40MG TBL FLM 30
0219030	CABOMETYX	60MG TBL FLM 30

zahájeném dne 27. 2. 2025 na základě žádosti žadatele:

Ipsen Pharma S.A.S.

IČ: 308197185

65 quai Georges Gorse, 921 00 Boulogne Billancourt

Francouzská republika

Zastoupena:

Ipsen Pharma s.r.o.

IČ: 07099321

Olbrachtova 2006, 140 00 Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „Ipsen“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS74223/2025, 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 „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:
0219026	CABOMETYX	20MG TBL FLM 30

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 kabozantinib,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **mění úhradu ze zdravotního pojištění, která nově činí 87 078,24 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním 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 pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) mu **mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Kabozantinib je hrazen:

- 1) v první linii léčby pokročilého světlobuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.
 - 2) ve druhé linii terapie pokročilého světlobuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).
 - 3) v kombinaci s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem s příznivou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, u kterých je s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav a prognostická kritéria vhodné použití kombinačního režimu s imunoterapií.
- Léčba je ve všech indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

2. léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0219028	CABOMETYX	40MG TBL FLM 30

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 kabozantinib,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **mění úhradu ze zdravotního pojištění, která nově činí 87 078,24 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním 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: Kabozantinib je hrazen:

- 1) v první linii léčby pokročilého světllobuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.
 - 2) ve druhé linii terapie pokročilého světllobuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).
 - 3) v kombinaci s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světllobuněčným renálním karcinomem s příznivou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, u kterých je s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav a prognostická kritéria vhodné použití kombinačního režimu s imunoterapií.
- Léčba je ve všech indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

3. léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0219030	CABOMETYX	60MG TBL FLM 30

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 kabozantinib,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **mění úhradu ze zdravotního pojištění, která nově činí 87 078,24 Kč**

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

S

P: Kabozantinib je hrazen:

- 1) v první linii léčby pokročilého světllobuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.
- 2) ve druhé linii terapie pokročilého světllobuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).

Léčba je v obou indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Odůvodnění

Dne 27. 2. 2025 obdržel Ústav žádost účastníka Ipsen o změnu výše a podmínek úhrady léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0219026	CABOMETYX	20MG TBL FLM 30
0219028	CABOMETYX	40MG TBL FLM 30
0219030	CABOMETYX	60MG TBL FLM 30

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS74223/2025.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. Tato lhůta byla usnesením č. j. sukl75343/2025 prodloužena do 15. 3. 2025. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 10. 3. 2025 vložil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady, č. j. sukl86286/2025.

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

Dne 29. 4. 2025 obdržel Ústav odpověď ČOS na Ústavem položené otázky v žádosti o poskytnutí odborného stanoviska (založeno do spisu dne 30. 4. 2025 pod č. j. sukl162206/2025).

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

Dne 14. 5. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl183448/2025 podání účastníka Ipsen, ve kterém mj. žádá o povolení změny obsahu podání spočívající v novém návrhu podmínek úhrady léčivých přípravků CABOMETYX, kterým reaguje na stanovisko ČOS založené do spisové dokumentace dne 30. 4. 2025. Oprava žádosti o změnu obsahu podání s upraveným zněním požadovaných podmínek úhrady byla Ústavu doručena **dne 16. 5. 2025** pod č. j. sukl185257/2025.

Dne 19. 5. 2025 vydal Ústav pod č. j. sukl186642/2025 usnesení, kterým povolil změnu obsahu podání dle žádosti žadatele.

Dne 30. 6. 2025 Ústav vydal hodnotící zprávu č. j. sukl256234/2025 (dále jen „HZ“), ve které navrhl léčivému přípravku CABOMETYX stávající podmínky ponechat v stávajícím znění, neboť LP CABOMETYX nesplňuje podmínky nákladově efektivní intervence. Ústav zároveň dne **30. 6. 2025** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl256243/2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne 8. 7. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl272379/2025 podání účastníka Ipsen, ve kterém se účastník Ipsen vyjadřuje k HZ a předkládá Ústavu ke zhodnocení nový návrh výše konečné úhrady v režimu obchodního tajemství. Účastník Ipsen uvádí, že po zhodnocení všech aspektů v rámci předmětného správního řízení, je připraven dále jednat o uzavření smluv zajišťující splnění podmínky nákladové efektivity se zdravotními pojišťovnami a tyto smlouvy pak předložit v rámci správního řízení za účelem vydání pozitivního rozhodnutí.

Ústav vzal výše uvedené vyjádření účastníka Ipsen na vědomí.

Dne 11. 9. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl365246/2025 (částečně v režimu obchodního tajemství) podání účastníka Ipsen. Účastník Ipsen uvádí, že z dosavadního průběhu předmětného správního řízení, paralelně běžícího řízení s LP Opdivo (SUKLS173174/2023) a zkušeností z jiných dovozuje, že Ústav nevyzve žadatele k předložení jiného (tj. nákladově efektivního) návrhu, než který žadatel sám odhadl a předložil k posouzení. Jak Ústav sám konstatuje v HZ, výsledek analýzy nákladové efektivity je ovlivněný vícero vstupy, resp. vícero smlouvami, nejen jednou slevou na jeden z komparátorů. Je proto obtížné predikovat slevy na každý jednotlivý léčivý přípravek a předložit k posouzení adekvátní (tj. nákladově efektivní) návrh konečné výše úhrady pro kabozantinib. Z tohoto důvodu předkládá účastník Ipsen 5 návrhů slevy či limitace nákladů a žádá Ústav, aby v hodnocení označil nákladově efektivní scénáře (např. uvedením písmene A., B., ... a/nebo E.).

Účastník Ipsen dále uvádí, že, jelikož je výsledek ovlivněn vícero smlouvami, nebude v žádném případě možné odhadnout výše slevy na konkrétní přípravky, pokud Ústav označí nákladově efektivní scénáře. Nehrozí tedy riziko prolomení obchodního tajemství. Po zhodnocení všech aspektů v rámci předmětného správního řízení, je účastník Ipsen připraven dále jednat o uzavření smluv zajišťující splnění podmínky nákladové efektivity se zdravotními pojišťovnami a tyto smlouvy pak předložit v rámci předmětného správního řízení za účelem vydání pozitivního rozhodnutí. Závěrem podání účastník Ipsen žádá Ústav, aby vydal novou hodnotící zprávu, ve které posoudí výše uvedené.

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

Dne 8. 10. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl409080/2025 podání žadatele, ve kterém Ústavu předložil smlouvu o dohodnuté ceně léčivého přípravku CABOMETYX uzavřenou se Svazem zdravotních pojišťoven ČR a dodatek č. 1 ke smlouvě o ceně č. 79/2020 léčivého přípravku CABOMETYX uzavřený se Všeobecnou zdravotní pojišťovnou ČR, a to v režimu obchodního tajemství.

Ústav výše uvedené podání žadatele zohlednil v části „Hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu. Ústav zároveň dne 9. 10. 2025 vydal sdělení o obchodním tajemství, ve kterém uvedl, že výše uvedenou smlouvu a dodatek zveřejnil ve spise v rozsahu, v jakém byly zveřejněny v registru smluv.

Dne 21. 10. 2025 Ústav vydal v pořadí druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl429202/2025 (dále jen „2.HZ“), ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl429244/2025 ze dne 21. 10. 2025. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [cit. 10.4.2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP CABOMETYX vedeném pod sp. zn. SUKLS302539/2016 ze dne 27. 2. 2018, které nabylo právní moci dne 6. 3. 2018.
3. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP CABOMETYX vedeném pod sp. zn. SUKLS29313/2019 ze dne 1. 6. 2020, které nabylo právní moci dne 10. 6. 2020.
4. Ústav zdravotnických informačních technologií. Novotvary 2019-2021.[cit. 28.3.2025]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--knihovna&id=372>.
5. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Interaktivní analýzy. [cit. 11. 4. 2025] . Dostupné z: <https://www.svod.cz/?sec=analyzy>.

6. Hsieh, J. J. *et al.* Renal cell carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primer* **3**, 17009 (2017).
7. Heng, D. Y. *et al.* External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* **14**, 141–148 (2013).
8. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. Zhoubný novotvar ledviny. 1. 3. 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
9. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. Zhoubný novotvar ledviny. 1. 3. 2024. <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/23.pdf>.
10. Odborné stanovisko České onkologické společnosti ze dne 15. 4. 2025, které bylo založeno do spisu dne 30. 4. 2025 pod č.j. sukl162206/2025.
11. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. March 2025. Dostupné z: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2025-2.pdf>.
12. Powles, T. *et al.* Powles et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1511-1519. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.014. *Ann. Oncol.* **32**, 1511–1519 (2021).
13. NCCN Guidelines, Kidney Cancer, Version 3.2025. Dostupné z: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
14. Choueiri et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.
15. Motzer, R. J. *et al.* Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **23**, 888–898 (2022).
16. Burotto_Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. 2023 ASCO Genitourinary Cancer Symposium. Meeting Abstract.
17. Motzer, R. J. *et al.* Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1103–1115 (2019).
18. Haanen, J. B. A. G. *et al.* Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open* **8**, 101210 (2023).
19. Lombardi, P. *et al.* New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* **106**, 102377 (2022).
20. Niewada, M. *et al.* Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma—A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. *Front. Pharmacol.* **13**, 1063178 (2023).
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index 2025. [online]. Dostupný z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
22. Rozhodnutí ve společném řízení o změně maximální ceny léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kabozantinib vedeném pod sp. zn. SUKLS32586/2021 ze dne 18. 6. 2021, které nabylo právní moci dne 9. 7. 2021.
23. Podklady pro stanovení úhrady založené do spisu dne 10. 3. 2025 pod č. j. sukl86286/2025.

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

Charakteristika léčivého přípravku

Léčivý přípravek CABOMETYX obsahuje léčivou látku kabozantinib, což je proteinkinázový inhibitor inhibující několik receptorových tyrozinkináz - MET (receptorového proteinu růstového faktoru hepatocytů), VEGF (vaskulárního

endoteliálního růstového faktoru) a dalších tyrozinkináz včetně receptoru GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptoru pro faktor kmenových buněk KIT, TRKB, tyrozinkinázu-3 typu Fms a TIE-2.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem řízení je rozšíření podmínek trvalé úhrady léčivých přípravků CABOMETYX 20MG TBL FLM 30 (kód SÚKL 0219026) a CABOMETYX 40MG TBL FLM 30 (kód SÚKL 0219028) pro kombinační léčbu s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem (RCC) s příznivou, střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.

Požadované podmínky úhrady jsou v souladu s registrovanou indikací uvedenou v SmPC¹.

Léčivé přípravky CABOMETYX jsou v současné době hrazeny v první a druhé linii léčby dospělých pacientů s pokročilým RCC. Uvedené indikace (ve kterých žadatel změny nepožaduje) byly zhodnocené v předchozích správních řízeních sp. zn. SUKLS302539/2016² a SUKLS29313/2019³.

Léčba ve všech indikacích je hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Karcinom ledviny (renal cell carcinoma, RCC) patří mezi 10 nejčastějších maligních nádorů a obvykle se objevuje po 60. roce věku pacienta. Incidence RCC v ČR představovala v roce 2021 28,9 pacientů/100 000 obyvatel, z toho 37,4/100 000 u mužů a 20,6/100 000 u žen. Prognóza 5letého přežití je uváděna 82,0 % u léčených a 73,7 % u všech pacientů.^{4,5}

Nejčastějším histologickým subtypem renálního karcinomu je světlobuněčný karcinom (~80 %), méně časté subtypy jsou papilární (~15 %) nebo chromofobní (~5 %) karcinom. U ~30 % pacientů s RCC se vyvinou metastázy, které vyžadují systémovou léčbu.⁶

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

Postavení přípravku v managementu léčby

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

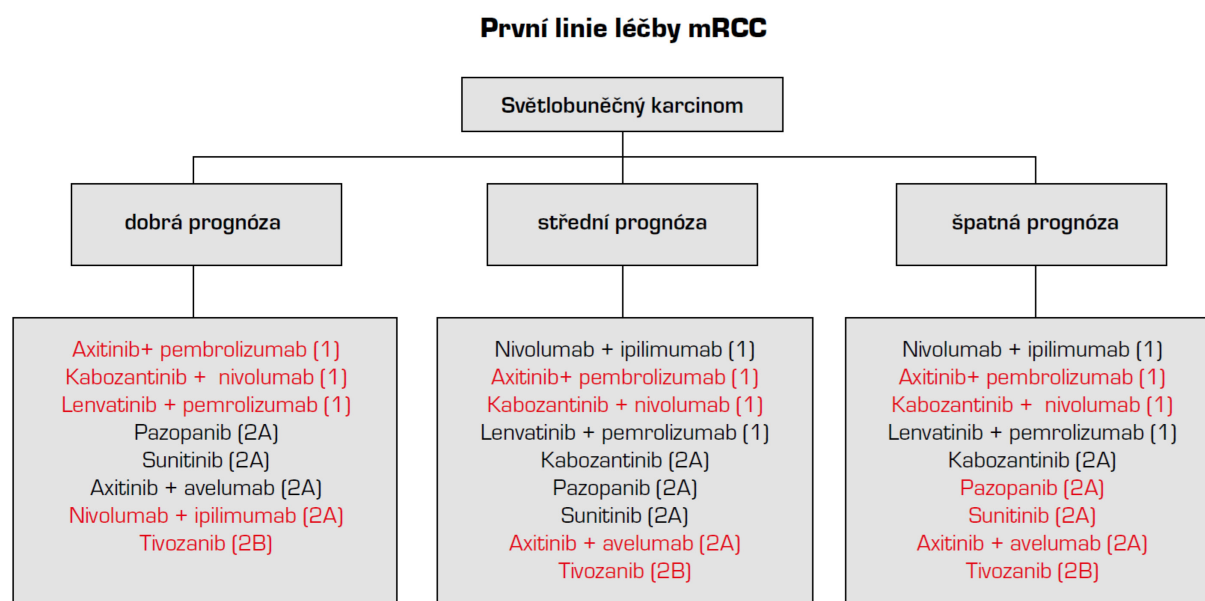
V první linii systémové léčby metastazujícího světlobuněčného karcinomu ledviny (mRCC) je rozhodující prognóza pacienta, pro kterou je zaveden skórovací systém dle MSKCC („Memorial Sloan Kettering Cancer Center“) nebo dle IMDC („International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium“).⁷

V systémové léčbě RCC je v českých a zahraničních doporučeních postavení kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem následující:

i) Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP 2025 (ČOS)⁸

V požadované indikaci 1. linie léčby mRCC je ve všech prognostických skupinách preferovanou léčbou kombinace následujících inhibitorů tyrozin kinázy (TKI) a check-point inhibitorů: axitinib+pembrolizumab, **kabozantinib+nivolumab** a lenvatinib+pembrolizumab (vše v kategorii 1). Kombinace axitinib+avelumab je doporučována pouze u pacientů s dobrou prognózou (kategorie 2A). Kombinace imunoterapie nivolumab+ipilimumab je preferovaná ve skupině se střední a špatnou prognózou (kategorie 1). Monoterapie TKI

představuje léčebnou možnost pro pacienty s dobrou prognózou (pazopanib a sunitinib: kategorie 2A) či pro pacienty se střední a špatnou prognózou nevhodné k imunoterapii (kabozantinib, pazopanib a sunitinib).

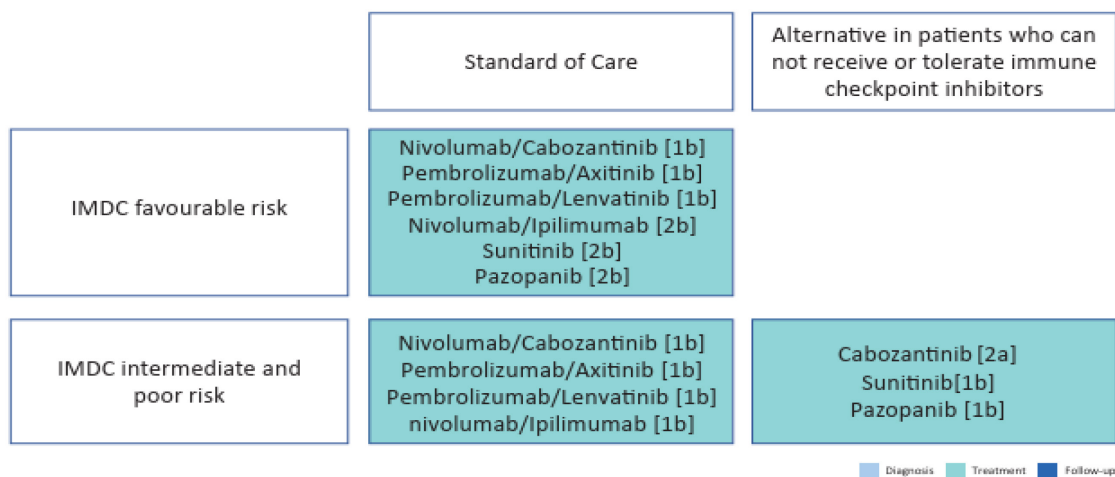


Obrázek 1. Algoritmus léčby 1. linie mRCC dle Modré knihy.

U pacientů s dobrou prognózou došlo oproti předchozím doporučením (Modrá kniha 2024⁹) ke změně přístupu k monoterapiím pazopanibem a sunitinibem, kdy u těchto intervencí již není explicitně doporučeno (narozdíl od střední a špatné prognózy) použití až v případech kontraindikace či nevhodnosti imunoterapie. Česká onkologická společnost (ČOS) ve svém stanovisku ze dne 15. 4. 2025¹⁰ však uvedla, že režimy s imunoterapií nepovažuje za srovnatelné s režimy založenými na monoterapii tyrozinkinázovým inhibítozem. Imunoterapie (v současné době pouze axitinib+avelumab) je dle ČOS doporučena a používána u specifické skupiny pacientů: mladší pacienti (cca do 60 let neb v odpovídajícím věku biologickém), v dobrém celkovém stavu (performance status ECOG 0-1), kteří mají sice dobrou prognózu dle kritérií IMDC, přesto jsou riziková (neboť prognostická kritéria nepodchytí všechny rizikové situace) – například nemocní s rozsáhlým orgánovým postižením, s kostními metastázami či sarkomatoidní variantou nádoru.

ii) The European Association of Urology 2025 (EAU)¹¹

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



IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

*pazopanib for intermediate-risk disease only.

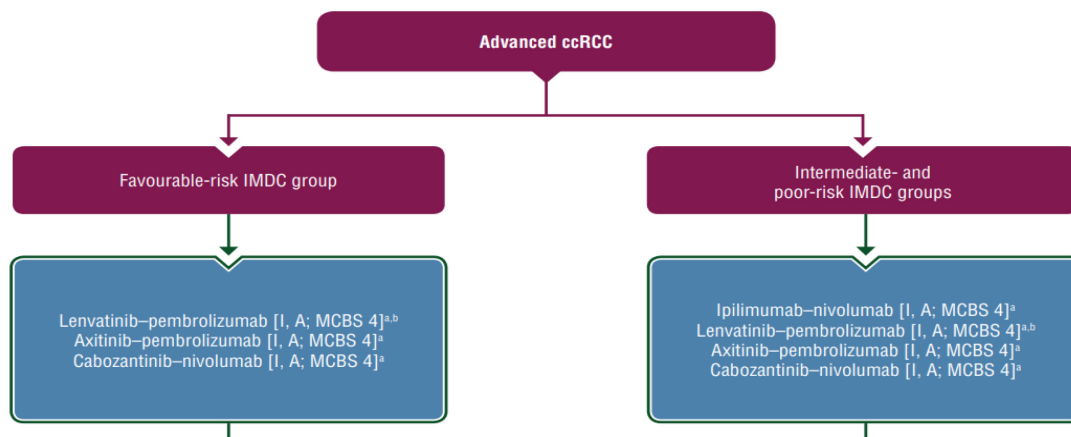
[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.

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

Obrázek 2. Algoritmus 1. linie léčby mRCC dle EAU.

iii) European Society for Medical Oncology 2021 (ESMO)¹²

ESMO uvádí v 1. linii léčby mRCC ve všech prognostických skupinách kombinace imunoterapie a TKI, včetně kombinace **nivolumabu s kabozantinibem** (v kategorii I, A; ESMO-MCBS v 1.1 skóre: 4 z 5 možných).



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

iv) National Comprehensive Cancer Network 2025 (NCCN)¹³

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

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

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

Obrázek 4. Léčebný algoritmus pokročilého mRCC dle NCCN.

Závěr ústavu:

Kabozantinib v kombinaci s nivolumabem je doporučován ČOS (Modrá kniha⁸) i zahraničními odbornými společnostmi (EAU¹¹, ESMO¹², NCCN¹³) jako jedna z preferovaných možností léčby v 1. linii mRCC u pacientů ve všech prognostických skupinách.

Identifikace relevantních komparátorů

V léčbě mRCC s příznivou prognózou považuje Ústav za relevantní komparátor kombinaci **axitinib + avelumab**. Další možné komparátory, monoterapie sunitinibem a pazopanibem nejsou relevantní, neboť žadatel v rámci žádosti o změnu obsahu podání změnil navrhované podmínky úhrady LP CABOMETYX tak, aby byl hrazen pouze těm pacientům s dobrou prognózou, u kterých je s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav a prognostická kritéria vhodné použití kombinačního režimu s imunoterapií.

V léčbě mRCC se střední a nepříznivou prognózou považuje Ústav za relevantní komparátory kombinace **nivolumab+ipilimumab** a **pembrolizumab+lenvatinib**.

Pro skupinu pacientů se střední a nepříznivou prognózou Ústav nepovažuje TKI v monoterapii (kabozantinib, pazopanib, sunitinib) za relevantní komparátory, neboť jak vyplývá z doporučených postupů, preferovaným režimem v 1. linii mRCC u této populace je imunoterapie v kombinační léčbě. Léčba TKI v monoterapii je zde indikovaná až v případě kontraindikace či nevhodnosti imunoterapie.

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

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost kabozantinibu byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (**CheckMate 9ER**)^{14,15} v léčbě 1. linie pokročilého/metastazujícího RCC v kombinaci s nivolumabem (Nivo+Kabo).

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

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

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

Tabulka 1. Charakteristiky pacientů ve studii CheckMate 9ER.

	Nivolumab plus cabozantinib group (n=323)	Sunitinib group (n=328)
Age, years	62 (55–69)	61 (53–67)
Sex		
Male	249 (77%)	232 (71%)
Female	74 (23%)	96 (29%)
Race		
White	267 (83%)	266 (81%)
Black or African American	1 (<1%)	4 (1%)
Asian	26 (8%)	25 (8%)
Other or not reported*	29 (9%)	33 (10%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	38 (12%)	39 (12%)
Not Hispanic or Latino	149 (46%)	151 (46%)
Not reported	136 (42%)	138 (42%)
Karnofsky performance status†		
<90%	66 (20%)	85 (26%)
90–100%	257 (80%)	241 (73%)
Not reported	0	2 (<1%)
IMDC prognostic score		
Favourable (0)	74 (23%)	72 (22%)
Intermediate (1–2)	188 (58%)	188 (57%)
Poor (3–6)	61 (19%)	68 (21%)
Geographical region		
Europe or USA	158 (49%)	161 (49%)
Rest of the world	165 (51%)	167 (51%)
Tumour PD-L1 expression		
≥1%	83 (26%)	83 (25%)
<1% or indeterminate	240 (74%)	245 (75%)
Not reported	0	0
Number of organ sites with target or non-target lesions‡		
1	63 (20%)	69 (21%)
≥2	259 (80%)	256 (78%)
Not reported	1 (<1%)	3 (<1%)

Výsledky

V primární analýze studie CheckMate 9ER¹⁴ (medián sledování 18,1 měsíce) byl prokázán statisticky významný přínos Nivo+Kabo vs. sunitinib v ITT populaci v parametrech PFS (HR 0,51 [95% CI; 0,41–0,64; P<0,001]), OS (HR 0,60 [98,89% CI; 0,40–0,89; P = 0,001]) a ORR (55,7 % [95% CI; 50,1–61,2] vs. 27,1 % [95% CI; 22,4–32,3]; P<0,001).

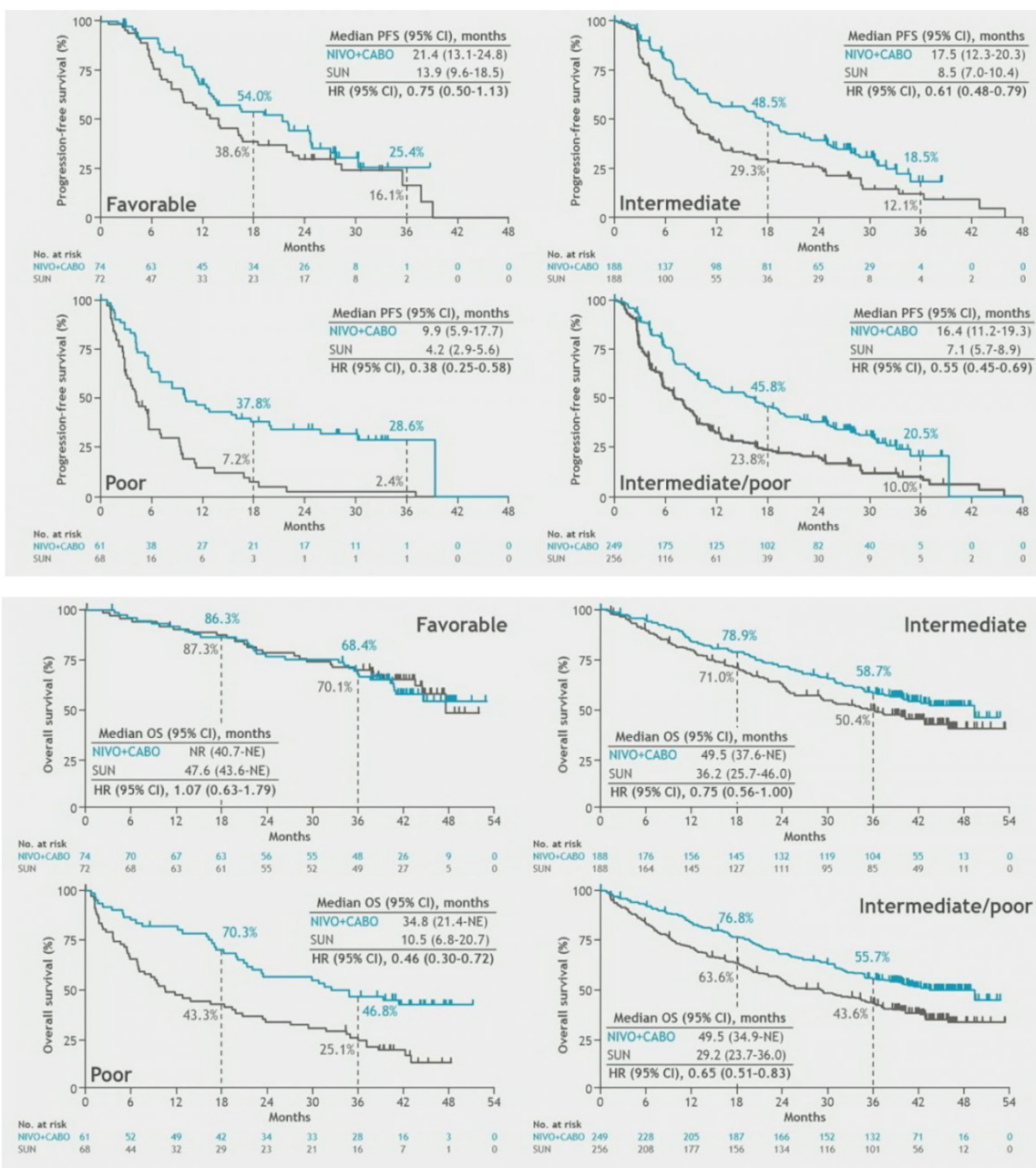
Výsledky aktualizovaných analýz s mediánem sledování 33 měsíců¹⁵ a 44 měsíců¹⁶ korespondují s primární analýzou (Tabulka 1).

Aktualizovaná analýza CheckMate 9ER s délkou sledování 44 měsíců¹⁶ uvádí výsledky post-hoc analýzy v rámci rizikových skupin dle IMDC, přičemž signifikantní benefit léčby Nivo+Kabo vs. sunitinib byl nalezen v parametrech PFS a OS pro podskupiny pacientů se středním a vysokým rizikem.

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

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

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



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

Bezpečnost

Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) i závažných NÚ souvisejících s léčbou stupně 3-4 byl častější v rameni s Nivo+Kabo vs. sunitinib, a to u 65 % vs. 54 % pacientů, resp. u 22 % vs. 10 %. Nejčastějšími NÚ souvisejícími s léčbou stupně 3-4 byla hypertenze (13 % vs. 12 %), palmárně-plantární erytrodysestezie (8 % vs. 8 %) a průjem (7 % vs. 5 %). Ke snížení dávek kabozantinibu došlo u 61 % pacientů léčených Nivo+Kabo a u 54 % pacientů léčených sunitinibem. Imunitně podmíněné NÚ stupně ≥ 3 u pacientů léčených nivolumabem zahrnovaly zvýšení alaninaminotransferázy (3 %), průjem (3 %) a hepatotoxicitu (2 %).

Nepřímé srovnání

Pro subpopulaci pacientů s příznivou prognózou je k dispozici nepřímé srovnání Nivo+Kabo vůči komparátoru avelumab+axitinib (Ave+Axi) pomocí Bucherovy metody, na základě výsledků randomizovaných studií fáze 3 CheckMate 9ER (Nivo+Kabo vs. sunitinib)¹⁶ a Javelin (Ave+Axi vs. sunitinib)^{17,18}.

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

Vstupní charakteristiky pacientů byly pro obě studie obdobné, kromě podílu pacientů s PD-L1 ≥ 1 %, který byl vyšší ve studii Javelin (61 %) oproti studii CheckMate 9ER (26 %). Z výsledků studie Javelin¹⁸ vyplývá, že parametry PFS a OS se v podskupině pacientů s PD-L1 ≥ 1 % (HR PFS: 0,63 (0,51-0,77), HR OS: (0,82 (0,63-1,06)) významně neliší od výsledků pro celkovou populaci (HR PFS: 0,67 (0,57-0,79), HR OS: (0,79 (0,64-0,97))). Lze proto očekávat, že míra exprese PD-L1 nemá významný vliv na komparativní účinnost Ave+Axi vs. sunitinib a neovlivní výsledek nepřímého srovnání.

Tabulka 2. Srovnání charakteristik pacientů a výsledků studií CheckMate 9ER¹⁶ a Javelin¹⁸.

	CheckMate 9ER		Javelin	
	Nivo+Kabo (n=323)	sunitinib (n=328)	Ave+Axi (n=442)	Sunitinib (n=444)
Charakteristiky pacientů:				
Věk (medián, roky)	62 (29–90)	61 (28–86)	62 (29–83)	61 (27–88)
Podíl mužů (%)	77,1	70,7	71,5	77,5
IMDC prognostické skóre míry rizika (%)				
Příznivé	22,9	22,0	21,3	21,6
Střední	58,2	57,3	61,3	62,2
Vysoké	18,9	20,7	16,3	16,1
Geografický region:				
US	-	-	29,0	29,3
US nebo Evropa	48,9	49,1	-	-
Kanada a záp. Evropa	-	-	29,0	28,8
Zbytek světa	51,1	50,9	42,1	41,9
PD-L1 expression (%)				
$\geq 1\%$	25,7	25,3	61	65
<1% nebo nedefinováno	74,3	74,7	39	35
Předchozí nefrektomie	68,7	71,0	79,6	80,0
Výsledky aktualizovaných studií:				
Délka sledování (medián, měs.)	44		34	

Medián PFS (měs., 95 % CI) dle BIRC, ITT populace	16,6 (12,8; 19,8)	8,4 (7,0; 9,7)	13,9 (11,1; 16,6)	8,5 (8,2; 9,7)
HR PFS (95 % CI), ITT populace	0,58 (0,48; 0,71)		0,67 (0,57; 0,79), P < 0,0001	
Medián PFS (měs., 95 % CI) dle BIRC, příznivá prognóza dle IMDC	21,4 (13,1; 24,8)	13,9 (9,6; 18,5)	20,7 (16,6; 26,3)	13,8 (11,1; 23,5)
HR PFS (měs., 95 % CI), příznivá prognóza dle IMDC	0,75 (0,50; 1,13)		0,71 (0,49; 1,02), P = 0,0298	
Medián OS (měsíce, 95 % CI), ITT populace	49,5 (40,3; NE)	35,5 (29,2; 42,3)	NR (42,2; NE)	37,8 (31,4; NE)
HR OS (95 % CI), ITT populace	0,70 (0,56; 0,87)		0,79 (0,64; 0,97), P = 0,0116	
Medián OS, příznivá prognóza dle IMDC	NR (40,7; NE)	47,6 (43,6; NE)	NE (NE; NE)	NE (39,8; NE)
HR OS (měs., 95 % CI), příznivá prognóza dle IMDC	1,07 (0,63; 1,79)		0,66 (0,36; 1,22), P = 0,0920	
Počet objektivních odpovědí (ORR), (%; 95% CI), ITT populace	55,7 (50; 61)	28,4 (24; 34)	59,3 (54,5; 63,9)	31,8 (27,4; 36,3)
Počet úplných odpovědí (CR), (%), ITT populace	12,4	5,2	4,8	3,2
Počet částečných odpovědí (PR), n (%), ITT populace	43,3	23,2	54,5	28,6
Medián délky trvání odpovědi (měs.), ITT populace	23,1 (20,2; 27,9)	15,2 (9,2; 20,9)	19,4 (15,2; 22,3)	14,5 (8,8; 17,1)
ORR, (%; 95% CI) příznivá prognóza dle IMDC	68 (56; 78)	46 (34; 56)	75,5 (65,6; 83,8)	45,8 (35,6; 56,3)
Bezpečnost:				
TEAE ≥3 (%)	83	75	81	77
Průjem ≥3 (%)	9	5	10	3
Hypertenze ≥3 (%)	15	13	29	19
Únava ≥3 (%)	3	6	4	4
palmárně-plantární erytrodysestezie ≥3 (%)	8	8	7	4
Zvýšení ALT	6	3	7	3

Tabulka 3. Bucherovo srovnání aktualizovaných dat studií CheckMate 9ER a Javelin.

Parametr (ITT populace)	PFS: HR (95 %; IS)	OS: HR (95 %; IS)
--------------------------------	---------------------------	--------------------------

Nivo+Kabo/sunitinib	0,58 (0,48; 0,71)	0,70 (0,56; 0,87)
Ave+Axi/sunitinib	0,67 (0,57; 0,79)	0,79 (0,64; 0,97)
Nivo+Kabo/Ave+Axi	0,87 (0,67-1,12)	0,88 (0,65-1,2)

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

Nepřímé Bucherovo srovnání Nivo+Kabo vs. Ave+Axi ukazuje, že v subpopulaci pacientů s příznivou prognózou má kombinace Nivo+Kabo numericky vyšší riziko úmrtí, nicméně rozdíl není statisticky významný a obě intervence lze považovat za srovnatelně účinné v ITT populaci i v populaci pacientů s příznivou prognózou. Srovnatelnou účinnost Nivo+Kabo vs. Ave+Axi v parametrech PFS, OS, ORR a NÚ stupně ≥ 3 pro ITT populaci dokládá rovněž síťová meta-analýza Lombardi et al. (2022)¹⁹.

Pro subpopulaci pacientů se středním a vysokým rizikem předložil žadatel nepřímé srovnání Nivo+Kabo s komparátory pembrolizumab+lenvatinib (Pembro+Lenva) a nivolumab+ipilimumab (Nivo+Ipi) v publikované síťové meta-analýze (NMA) Niewada et al. (2023)²⁰, která srovnávala výsledky randomizovaných studií fáze 3: CheckMate 9ER¹⁶ (Nivo+Kabo vs. sunitinib s aktualizovanými daty s mediánem follow-up 32,9 měsíců), CLEAR (Pembro+Lenva vs. sunitinib) a CheckMate 214 (Nivo+Ipi vs. sunitinib).

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

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

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

The values in each cell represent the relative treatment effect for the intervention on the top when compared to the intervention on the left. Green suggests a relative treatment benefit (light green a nonsignificant benefit, and dark green a significant benefit). Red suggests a relative treatment harm (light red a nonsignificant harm, and dark red a significant harm). AXY, axitinib;

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

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

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

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

Závěr:

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

Údaje z klinické praxe

Nejsou k dispozici.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací, které by znemožňovaly přiznání úhrady.

Posouzení inovativnosti

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

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je **léčba pokročilého renálního karcinomu**.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

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

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

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

60,0000 mg

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky *kabozantinib* byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky stanovené WHO. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ²¹	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
kabozantinib	L01XE26	60,0000 mg	1x denně	60 mg	60 mg jednou denně

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) byla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena ve výši 60 mg.²¹

Dle platného SmPC LP CABOMETYX¹ je doporučená denní dávka kabozantinibu v léčbě renálního karcinomu 60 mg 1 x denně. V kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého RCC v první linii je 40 mg 1 x denně. Léčba má pokračovat do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

V doporučených postupech Modrá kniha 2025⁸ je uvedeno dávkování kabozantinibu shodné s dávkováním uvedeným v SmPC.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD kabozantinibu ve výši 60,0000 mg, frekvence dávkování jednou denně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. Bonifikace

Návrh žadatele

Žadatel neuvádí.

Posouzení Ústavu

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

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

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

Léčivá látka kabozantinib je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 116 (cytostatika - inhibitory tyrozinkinázy, perorální podání) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Maximální cena byla stanovena ve správním řízení vedeném s LP CABOMETYX pod sp. zn. SUKLS32586/2021²² ve výši 116 621,72 Kč.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada²³

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 kabozantinib, 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 CABOMETYX 60MG TBL FLM 30 a je ve výši 2 902,6081 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 4. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro přípravky CABOMETYX i pro síly mimo interval, protože se jedná o přípravky nezařazené do referenční skupiny, jejichž cena výrobce podléhá regulaci stanovením maximální ceny a je stejná pro všechny síly přípravku hrazené ze zdravotního pojištění.

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 4. čtvrtletí 2024.

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

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
kabozantinib	60,0000 mg	CABOMETYX 60MG TBL FLM 30	87 078,24318000 Kč	30,00000000	Maďarsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **kabozantinib** (ODTD 60,0000 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 30 mg do 120 mg

60 mg (ODTD) 2 902,6081 Kč (87 078,24318000 Kč/30,00000000)

40 mg 2 902,6081 Kč

20 mg 2 902,6081 Kč

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

Úhrada byla u sil 40 mg a 20 mg stanovena ve stejné výši jako u dávky výchozí pro ODTD, jelikož se jedná o přípravky nezařazené do referenční skupiny, které mají cenu stejnou pro všechny síly („flat price“).

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 13,27 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Německu a Francii.

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

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

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

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

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

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

Léčivá látka kabozantinib je zařazena do skupiny číslo 116 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika - inhibitory tyrozinkinázy, perorální podání).

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0219026	CABOMETYX	20MG TBL FLM 30	130 617,37	87 078,24	99 798,50
0219028	CABOMETYX	40MG TBL FLM 30	130 617,37	87 078,24	100 118,82
0219030	CABOMETYX	60MG TBL FLM 30	130 617,37	87 078,24	100 439,14

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Žadatel LP CABOMETYX v rámci tohoto správního řízení nepředložil analýzu nákladové efektivity ani analýzu dopadu na rozpočet. Odkázal se však na správní řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 (LP OPDIVO), v němž již byly držitelem rozhodnutí o registraci LP OPDIVO (dále jen „žadatel LP OPDIVO“) farmakoekonomické analýzy hodnotící nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet hodnocené intervence (LP OPDIVO + LP CABOMETYX) v předmětné indikaci předloženy. Ústav proto níže uvádí zhodnocení farmakoekonomických analýz předložených ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023, včetně odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 3. 11. 2023 a 22. 3. 2024 (č. j. sukl265449/2023, sukl71967/2024 a sukl74403/2024), analýz pro střední nebo špatnou prognózu předložených dne 25. 1. 2024 (č. j. sukl21540/2024), vyjádření žadatele LP OPDIVO k 2. hodnotící zprávě ze dne 7. 8. 2024 (č. j. sukl196528/2024 a sukl196652/2024), odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) a reakce žadatele LP OPDIVO na 3. hodnotící zprávu ze dne 17. 2. 2025 (č. j. sukl58131/2025).

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

Základní popis a vstupy do analýzy

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

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

Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a terapii následných linií. Zdrojem pro určení nákladů byla platná legislativa, studie CheckMate 9ER¹¹, studie Javelin^{13,14} a správní řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO). Náklady na hodnocený přípravek představovaly 124 306,24 Kč/balení o síle 40 mg (dle aktuálně platného Seznamu cen a úhrad).

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

Posouzení předložené analýzy

Extrapolovaná křivka PFS

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

Farmaceutické náklady

V odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) žadatel LP OPDIVO předložil aktualizované výsledky analýzy se zohledněním farmaceutických nákladů dle aktuálně platných výší úhrad uvedených v Seznamu cen a úhrad. Pro LP CABOMETYX 30X40MG v kombinaci s LP OPDIVO uvažoval náklady ve výši 124 306,24 Kč. V předmětném správním řízení však byla výše úhrady tohoto léčivého přípravku vypočtena na 100 118,82 Kč, což je o 19,5 % méně. Ústav proto provedl vlastní přepočtení výsledku analýzy nákladové efektivity, v níž uvažoval farmaceutické náklady na kabozantinib v kombinačním režimu s LP OPDIVO o 19,5 % nižší.

Ústav doplňuje, že žadatel LP OPDIVO farmaceutické náklady na kabozantinib (LP CABOMETYX) v **následné linii** odvodil jakožto průměr tří cen LP CABOMETYX pocházejících z registru smluv (87 040,06 Kč/balení LP CABOMETYX 30X40MG). Ústav však v základním scénáři považuje za relevantní náklady odpovídající aktuálním cenovým referencím v předmětném správním řízení (100 118,82 Kč). Jelikož jsou však náklady na kabozantinib v následné linii generovány pouze v rameni komparátoru, v případě kalkulace s nižšími náklady by došlo ke snížení celkových nákladů na komparátor (vede ke zvýšení celkového inkrementu nákladů). Tato skutečnost je dle Ústavu konzervativní, a proto Ústav žadatelem LP OPDIVO uvažované náklady na kabozantinib v následné linii akceptuje.

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

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

Následná léčba

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

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

Prezentace výsledku

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

Výsledky analýzy

Ústav provedl vlastní přepočet analýzy nákladové efektivity (předložené dne 9. 10. 2024, č. j. sukl260561/2024) se zohledněním farmaceutických nákladů na LP CABOMETYX v kombinačním režimu s LP OPDIVO ve výši 100 118,82 Kč/balení o síle 40 mg (snížení o 19,5 %).

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu

	Náklady	Rozdíl nákladů
Nivolumab + kabozantinib	5 327 059 Kč	-
Avelumab + axitinib	5 539 791 Kč	-212 732 Kč

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

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

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel LP CABOMETYX dne 27. 2. 2025, 8. 7. 2025 a 11. 9. 2025 předložil návrh finančního ujednání na LP CABOMETYX (č. j. sukl74236/2025, sukl272379/2025 a sukl365246/2025). Scénáře zohledňující tato navržená finanční ujednání však nepředložil.

Ústav na základě vlastní kalkulace konstatuje, že náklady na LP CABOMETYX (ve výši nákladů známých Ústavu z úřední činnosti dle sp. zn. SUKLS29313/2019) v kombinaci s LP OPDIVO v případě zohlednění nákladů na LP

OPDIVO dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 (č. j. sukl196652/2024) by nebyly vyšší než náklady na výše uvedený komparátor, a to i v případě zohlednění finančních ujednání na komparátor (sp. zn. SUKLS87665/2020) a následnou léčbu (sp. zn. SUKLS29313/2019). **Tento scénář považuje Ústav za rozhodný pro posouzení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 8. 10. 2025 (č.j. sukl409080/2025) předloženy smlouvy v rozsahu finančního ujednání ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019.**

Ústav na základě vlastní kalkulace konstatuje, že náklady na LP CABOMETYX (ve výši návrhu finančního ujednání žadatelem LP CABOMETYX ze dne 27. 2. 2025 a 8. 7. 2025 a dle scénáře A ze dne 11. 9. 2025) v kombinaci s LP OPDIVO v případě zohlednění nákladů na LP OPDIVO dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 (č. j. sukl196652/2024) by rovněž nebyly vyšší než náklady na výše uvedený komparátor, a to i v případě zohlednění finančních ujednání na komparátor (sp. zn. SUKLS87665/2020) a následnou léčbu (sp. zn. SUKLS29313/2019). Výsledky se zohledněním finančního ujednání na LP CABOMETYX dle scénáře B až E ze dne 11. 9. 2025 nebylo možné přepočítat.

Náklady na LP OPDIVO dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 ze dne 7. 8. 2024 jsou relevantní, jelikož v odkazovaném řízení byly dne 10. 9. 2025 a 1. 10. 2025 doručeny smlouvy (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025) uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci LP OPDIVO a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na LP OPDIVO dle návrhu žadatele.

Návrhy finančního ujednání LP CABOMETYX z 27. 2. 2025, 8. 7. 2025 ani 11. 9. 2025 nejsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení nebyly předloženy smlouvy uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci LP CABOMETYX a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na LP CABOMETYX dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Výsledky analýzy senzitivity uvedené níže odpovídají základnímu scénáři dle žadatele LP OPDIVO s náklady na LP CABOMETYX v kombinačním režimu s LP OPDIVO ve výši 124 306,24 Kč/balení o síle 40 mg:

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

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení základního scénáře dle žadatele LP OPDIVO.

Závěr analýzy

Analýza nákladové efektivity léčivého přípravku CABOMETYX (kabozantinib) v kombinaci s nivolumabem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů s příznivou prognózou, ve srovnání s kombinací avelumab + axitinib ukazuje, že hodnocená intervence je spojená s náklady nižšími o 212 732 Kč ve 20-letém časovém horizontu.

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

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

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

Při zohlednění finančního ujednání na LP CABOMETYX (ve výši nákladů známých Ústavu z úřední činnosti dle sp. zn. SUKLS29313/2019) a nákladů na LP OPDIVO (v kombinačním režimu s LP CABOMETYX) známých Ústavu z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 by náklady na hodnocenou intervenci (LP OPDIVO + LP CABOMETYX) nebyly vyšší než náklady na výše uvedený komparátor. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť Ústavu byly ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem LP OPDIVO a zdravotními pojišťovnami, VZP a Svazem (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025), reflektující náklady na LP OPDIVO dle návrhu žadatele LP OPDIVO ze dne 7. 8. 2024 (č. j. sukl196652/2024).

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

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

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

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku CABOMETYX (kabozantinib) v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s komparátorem kombinace avelumab + axitinib v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dospělých, dosud neléčených pacientů s příznivou prognózou. Velikost cílové populace byla na základě správního řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO) a DIS-13 odhadnuta na 71 a penetrace na trh představovala 25 až 50 %, což odpovídá celkem 18 až 36 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a následnou léčbu. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 124 306,24 Kč/balení o síle 40 mg (dle aktuálně platného Seznamu cen a úhrad).

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

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

Při odhadu velikosti populace vhodné k léčbě hodnocenou intervencí žadatel LP OPDIVO vycházel ze správního řízení sp. zn. SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO), kde byla odhadována velikost populace ve stejné indikaci, pro kterou je nyní žádáno o úhradu (37 až 71 odhadovaných pacientů léčených LP BAVENCIO v 1. až 5. roce). Pro validaci tohoto odhadu žadatel LP OPDIVO použil data o spotřebách LP BAVENCIO dle DIS-13 od roku 2021, na jejichž základě kalkuloval s velikostí populace 71 pacientů léčených LP BAVENCIO a OPDIVO již od 1. roku. Ústav s postupem, který žadatel LP OPDIVO při kalkulaci s daty o spotřebách zvolil, nesouhlasí, neboť v datech o

spotřebách jsou obsaženi i pacienti léčení LP BAVENCIO v indikaci uroteliální karcinom, a nelze z nich tak spolehlivě určit, kolik pacientů bylo od roku 2021 léčeno LP BAVENCIO v indikaci renální karcinom. Nicméně s ohledem na to, že celkově odhad velikosti léčené populace vychází z výše uvedeného správního řízení s LP BAVENCIO, Ústav odhad velikosti cílové populace akceptuje.

Pro ověření nejistoty týkající se odhadovaného počtu léčených pacientů LP BAVENCIO Ústav na základě správního řízení s LP BAVENCIO, sp. zn. SUKLS87665/2020, kalkuloval scénář, ve kterém uvažoval, že LP BAVENCIO ve světě bez hodnocené intervence bude v následujících pěti letech léčeno 51, 61, 71, 71, 71 pacientů. V tomto scénáři by poté bylo LP OPDIVO léčeno 13, 31, 36, 36, 36 pacientů. Výsledek tohoto scénáře je uveden níže.

Náklady

V odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) žadatel LP OPDIVO předložil aktualizované výsledky analýzy se zohledněním farmaceutických nákladů dle aktuálně platných výší úhrad uvedených v Seznamu cen a úhrad. Pro LP CABOMETYX 30X40MG v kombinaci s LP OPDIVO uvažoval náklady ve výši 124 306,24 Kč. V předmětném správním řízení však byla výše úhrady tohoto léčivého přípravku vypočtena na 100 118,82 Kč, což je o 19,5 % méně. Ústav proto provedl vlastní přepočtení výsledku analýzy dopadu na rozpočet, v němž uvažoval farmaceutické náklady na kabozantinib v kombinačním režimu s LP OPDIVO o 19,5 % nižší.

Stejně jako v případě analýzy nákladové efektivity Ústav doplňuje, že žadatel LP OPDIVO farmaceutické náklady na kabozantinib (LP CABOMETYX) v následné linii odvodil jakožto průměr tří cen LP CABOMETYX pocházejících z registru smluv (87 040,06 Kč/balení LP CABOMETYX 30X40MG). **Ústav však v základním scénáři považuje za relevantní náklady odpovídající aktuálním cenovým referencím v předmětném správním řízení (100 118,82 Kč).** Jelikož jsou však náklady na kabozantinib v následné linii generovány pouze v rameni komparátoru, v případě kalkulace s nižšími náklady by došlo ke snížení celkových nákladů na komparátor (vede ke zvýšení celkového dopadu na rozpočet). Tato skutečnost je dle Ústavu konzervativní, a proto Ústav žadatelem LP OPDIVO uvažované náklady na kabozantinib v následné linii akceptuje.

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

Výsledky a nejistota analýzy

Ústav provedl vlastní přepočtení analýzy dopadu na rozpočet (předložené dne 9. 10. 2024, č. j. sukl260561/2024) se zohledněním farmaceutických nákladů na LP CABOMETYX v kombinačním režimu s LP OPDIVO ve výši 100 118,82 Kč/balení o síle 40 mg (snížení o 19,5 %).

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

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů Ave+Axi	71	71	71	71	71
	Náklady Ave+Axi (Kč)	193 913 893	315 483 883	342 379 529	359 474 757	370 892 101
	Náklady celkem (Kč)	193 913 893	315 483 883	342 379 529	359 474 757	370 892 101
Svět s intervencí	Počet pacientů Ave+Axi	53	35	35	35	35
	Počet pacientů Nivo+Kabo (HI)	18	36	36	36	36
	Náklady Ave+Axi (Kč)	144 752 624	186 340 785	175 597 256	181 539 868	185 728 672

Náklady Nivo+Kabo (HI) (Kč)	46 173 772	120 980 951	156 944 231	168 972 879	176 831 885
Náklady celkem (Kč)	190 926 365	307 321 695	332 541 457	350 512 723	362 560 549
Dopad na rozpočet (Kč)	-2 987 486	-8 162 119	-9 838 009	-8 961 981	-8 331 523
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč)*	-6 136 039	-16 409 879	-20 036 423	-19 160 396	-18 529 938
Počet pacientů léčených LP BAVENCIO**	-2 157 629	-6 724 721	-9 372 484	-9 205 322	-8 506 650
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč)***	161 066	85 641	360 406	1 236 433	1 866 892

HI – hodnocená intervence

* úhrada avelumab +10 %

** počet pacientů léčených LP BAVENCIO ve světě bez HI v následujících 5 letech 51, 61, 71, 71, 71 pacientů

*** úhrada avelumab -10 %

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

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel LP CABOMETYX dne 27. 2. 2025, 8. 7. 2025 a 11. 9. 2025 předložil návrhy finančního ujednání na LP CABOMETYX (č. j. sukl74236/2025, sukl272379/2025 a sukl365246/2025). Scénáře zohledňující toto navržené finanční ujednání však nepředložil. Ve správním řízení byly dne 8. 10. 2025 (č.j. sukl409080/2025) předloženy pouze smlouvy v rozsahu finančního ujednání ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

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

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

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

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že stanovení úhrady léčivému přípravku s reálným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněně 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 CABOMETYX (kabozantinib) v kombinaci s nivolumabem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů s příznivou prognózou odhaduje 18 až 36 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši -3,0 až -8,3 milionů Kč (úspora) v prvních pěti letech. Tento výsledek analýzy není relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátor a následnou linii jsou ovlivněny uzavřenými finančními ujednáními. **Nadto Ústav uvádí, že z výsledků analýzy nákladové efektivity typu CMA vyplývá, že hodnocená intervence je při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti a při zohlednění finančního ujednání na LP OPDIVO, uzavřeného v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS173174/2023, méně nákladná než komparátor.**

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

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

Základní popis a vstupy do analýzy

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

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

Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a terapii následných linií. Zdrojem pro určení nákladů byla platná legislativa, registr smluv, studie CheckMate 9ER¹¹, správní řízení sp. zn. SUKLS114185/2022 (LP KISPLYX) a SUKLS87665/2020 (LP BAVENCIO). Náklady na hodnocený přípravek představovaly 124 306,24 Kč/balení o síle 40 mg (dle aktuálně platného Seznamu cen a úhrad).

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

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

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

Farmaceutické náklady

V odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl260561/2024) žadatel LP OPDIVO předložil aktualizované výsledky analýzy se zohledněním farmaceutických nákladů dle aktuálně platných výší úhrad uvedených v Seznamu cen a úhrad. Pro LP CABOMETYX 30X40MG v kombinaci s LP OPDIVO uvažoval náklady ve výši 124 306,24 Kč. V předmětném správním řízení však byla výše úhrady tohoto léčivého přípravku vypočtena na 100 118,82 Kč, což je o 19,5 % méně. Ústav proto provedl vlastní přepočet výsledku analýzy nákladové efektivity, v níž uvažoval farmaceutické náklady na kabozantinib v kombinačním režimu s LP OPDIVO o 19,5 % nižší.

Farmaceutické náklady na nivolumab byly uvažovány ve výši 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml (odpovídá aktuálním cenovým referencím). Následně v reakci na 3. hodnotící zprávu (č. j. sukl58131/2025) žadatel LP OPDIVO uvedl, že v případě srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab byly v analýze uvažovány farmaceutické náklady na nivolumab ve výši 59 903,28 Kč/balení o velikosti 24 ml (odpovídá 9 983,88 Kč/balení o velikosti 4 ml, tedy o 7,12 % méně než dle aktuálních cenových referencí). Zároveň žadatel LP OPDIVO uvedl, že všechna současná nastavení byla v modelu použita již při předkládání výsledků v reakci na 2. hodnotící zprávu, a tedy výsledky zůstávají stejné. Ústav tedy předpokládá, že pokud nedošlo ke změnám ve výsledcích, uvedené náklady na nivolumab v reakci na 3. hodnotící zprávu byly uvedeny chybně a v analýze byly uvažovány náklady ve výši 10 749,42 Kč/balení o velikosti 4 ml dle reakce na 2. hodnotící zprávu.

Ústav doplňuje, že žadatel LP OPDIVO farmaceutické náklady na kabozantinib (LP CABOMETYX) **v následné linii** odvodil jakožto průměr tří cen LP CABOMETYX pocházejících z registru smluv (87 040,06 Kč/balení LP CABOMETYX 30X40MG). Ústav však v základním scénáři považuje za relevantní náklady odpovídající aktuálním cenovým referencím v předmětném správním řízení (100 118,82 Kč). Jelikož jsou však náklady na kabozantinib v následné linii generovány pouze v rameni komparátoru, v případě kalkulace s nižšími náklady by došlo ke snížení celkových nákladů na komparátor (vede ke zvýšení celkového inkrementu nákladů). Tato skutečnost je dle Ústavu konzervativní, a proto Ústav náklady na kabozantinib v následné linii uvažované žadatelem LP OPDIVO akceptuje.

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

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

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

Výsledky analýzy

Ústav provedl vlastní přepočet analýzy nákladové efektivity (předložené dne 9. 10. 2024, č. j. sukl260561/2024) se zohledněním farmaceutických nákladů na LP CABOMETYX v kombinačním režimu s LP OPDIVO ve výši 100 118,82 Kč/balení o síle 40 mg (snížení o 19,5 %).

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

	Náklady	Rozdíl nákladů
--	---------	----------------

Nivolumab + kabozantinib	5 088 734 Kč	-
Pembrolizumab + lenvatinib	4 865 318 Kč	223 417 Kč

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

	Náklady	Rozdíl nákladů
Nivolumab + kabozantinib	5 088 734 Kč	-
Nivolumab + ipilimumab	3 777 803 Kč	1 310 932 Kč

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

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

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel LP CABOMETYX dne 27. 2. 2025, 8. 7. 2025 a 11. 9. 2025 předložil návrhy finančního ujednání na LP CABOMETYX (č. j. sukl74236/2025, sukl272379/2025 a sukl365246/2025). Scénáře zohledňující toto navržené finanční ujednání však nepředložil (pro návrhy finančního ujednání ze dne 11. 9. 2025 předložil kalkulátor výsledku pro střední/špatnou prognózu ve srovnání s komparátorem kombinace pembrolizumab + lenvatinib).

Ústav konstatuje, že náklady na LP CABOMETYX (ve výši nákladů známých Ústavu z úřední činnosti dle sp. zn. SUKLS29313/2019) v kombinaci s LP OPDIVO (ve výši nákladů dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 dne 7. 8. 2024, č. j. sukl196652/2024) v těchto scénářích jsou vyšší než náklady na výše uvedené komparátory (v případě zohlednění finančních ujednání na komparátory uzavřených v rámci správních řízení sp. zn. SUKLS114185/2022, SUKLS302038/2021 a SUKLS190182/2018 a následnou léčbu v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019). **Tento scénář považuje Ústav za rozhodný pro posouzení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 8. 10. 2025 (č.j. sukl409080/2025) předloženy smlouvy v rozsahu finančního ujednání ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019.**

Ústav na základě vlastní kalkulace a kalkulátoru předloženého žadatelem LP CABOMETYX konstatuje, že náklady na LP CABOMETYX (ve výši návrhu finančního ujednání žadatelem LP CABOMETYX ze dne 27. 2. 2025, 8. 7. 2025 i 11. 9. 2025) v kombinaci s LP OPDIVO (ve výši nákladů dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení dle sp. zn. SUKLS173174/2023, č. j. sukl196652/2024) by ve všech těchto scénářích, včetně scénářů A až E dle scénářů ze dne 11. 9. 2025 (č. j. sukl365246/2025) byly vyšší než náklady na výše uvedené komparátory, a to i v případě zohlednění finančních ujednání na komparátory (sp. zn. SUKLS114185/2022, SUKLS302038/2021 a SUKLS190182/2018) a následnou léčbu (sp. zn. SUKLS29313/2019).

Náklady na LP OPDIVO dle finančního ujednání navrženého ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 jsou relevantní, jelikož v odkazovaném řízení byly dne 10. 9. 2025 a 1. 10. 2025 doručeny smlouvy uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci LP OPDIVO a zdravotními pojišťovnami (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025).

Návrhy finančního ujednání LP CABOMETYX ze dne 27. 2. 2025, 8. 7. 2025 ani 11. 9. 2025 nejsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení nebyly předloženy předmětné smlouvy týkající se LP CABOMETYX.

Nejistota a analýzy senzitivity

Srovnání s kombinací pembrolizumab + lenvatinib:

Níže uvedené výsledky jsou platné pro analýzu s náklady na kabozantinib v kombinačním režimu s nivolumabem ve výši 124 306,24 Kč/balení a v následné léčbě ve výši 87 040,06 Kč/balení (CABOMETYX 30X40MG).

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

Srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab:

Níže uvedené výsledky jsou platné pro analýzu s náklady na kabozantinib v kombinačním režimu s nivolumabem ve výši 124 306,24 Kč/balení a v následné léčbě ve výši 87 040,06 Kč (CABOMETYX 30X40MG).

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

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení základního scénáře dle žadatele.

Závěr analýzy

Analýza nákladové efektivity léčivého přípravku CABOMETYX (kabozantinib) v kombinaci s nivolumabem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů se střední nebo špatnou prognózou, ve srovnání s kombinací pembrolizumab + lenvatinib ukazuje, že hodnocená intervence je spojená s náklady vyššími o 223 417 Kč a ve srovnání s kombinací nivolumab + ipilimumab s náklady vyššími o 1 310 932 Kč ve 20-letém časovém horizontu.

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

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

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

Ústav doplňuje, že při zohlednění uzavřeného finančního ujednání na LP CABOMETYX (známého Ústavu z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019) a nákladů na LP OPDIVO (v kombinačním režimu s LP CABOMETYX), známých Ústavu z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS173174/2023, by náklady na hodnocenou intervenci (LP OPDIVO + LP CABOMETYX) byly vyšší než náklady na výše uvedené komparátory. LP

OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem by tak nebyl nákladově efektivní intervencí. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení sp. zn. SUKLS173174/2023 byly Ústavu předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem LP OPDIVO a zdravotními pojišťovnami, VZP a Svazem (č. j. sukl363356/2025 a sukl398458/2025), reflektující náklady na LP OPDIVO dle návrhu žadatele LP OPDIVO ze dne 7. 8. 2024 (č. j. sukl196652/2024).

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

Ústav doplňuje, že při zohlednění navržených finančních ujednání na LP CABOMETYX a nákladů na OPDIVO (v kombinačním režimu s LP CABOMETYX), známých Ústavu z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS173174/2023, by náklady na hodnocenou intervenci (LP OPDIVO + LP CABOMETYX) byly vyšší než náklady na výše uvedené komparátory ve všech scénářích, včetně scénářů A až E dle scénářů ze dne 11. 9. 2025 (č. j. sukl365246/2025). LP CABOMETYX v kombinaci s nivolumabem by tak nebyl nákladově efektivní intervencí. Tyto scénáře však nejsou relevantní, neboť Ústavu nebyly doposud doručeny předmětné smlouvy uzavřené mezi žadatelem LP CABOMETYX a zdravotními pojišťovnami.

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

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

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku CABOMETYX (kabozantinib) v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s komparátorem kombinace pembrolizumab + lenvatinib a kombinace nivolumab + ipilimumab v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dospělých, dosud neléčených pacientů se střední nebo špatnou prognózou. Velikost cílové populace byla na základě správního řízení sp. zn. SUKLS114185/2022 (LP KISPLYX) odhadnuta na 203 až 211 a penetrace na trh představovala 25 až 50 %, což odpovídá celkem 51 až 106 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a následnou léčbu. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 124 306,24 Kč/balení o síle 40 mg (dle aktuálně platného Seznamu cen a úhrad).

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

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

Ve 2. hodnotící zprávě Ústav postrádal zahrnutí všech relevantních komparátorů do analýzy dopadu na rozpočet (zahrnuta byla pouze kombinace pembrolizumab + lenvatinib). V odpovědi na výzvu k součinnosti dne 9. 10. 2024 (č. j. sukl196652/2024) žadatel LP OPDIVO předložil upravenou analýzu, která kromě kombinace pembrolizumab +

lenvatinib zahrnovala i kombinaci nivolumab + ipilimumab. Ústav tak konstatuje, že tato analýza zahrnuje všechny relevantní komparátory.

Velikost populace

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

Penetrace

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

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

Farmaceutické náklady

Ve 3. hodnotící zprávě Ústav uvedl, že má k nákladům na kombinaci nivolumab + ipilimumab použitým v analýze dopadu na rozpočet stejné výhrady, jako bylo uvedeno v části Analýza nákladové efektivity (střední nebo špatná prognóza pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu), konkrétně neuvedení uvažovaného dávkování léčivých přípravků. V reakci na 3. hodnotící zprávu žadatel LP OPDIVO uvažované dávkování těchto léčivých přípravků ozřejmil a Ústav jej akceptuje.

Pro LP CABOMETYX 30X40MG v kombinaci s LP OPDIVO byly uvažovány náklady ve výši 124 306,24 Kč/balení. V předmětném správním řízení však byla výše úhrady tohoto léčivého přípravku vypočtena na 100 118,82 Kč/balení, což je o 19,5 % méně. Ústav proto provedl vlastní přepočet výsledku analýzy dopadu na rozpočet, v němž uvažoval farmaceutické náklady na kabozantinib v kombinačním režimu s LP OPDIVO o 19,5 % nižší.

Stejně jako v případě analýzy nákladové efektivity žadatel LP OPDIVO uvažoval farmaceutické náklady na kabozantinib **v následné linii** ve výši 87 040,06 Kč/balení LP CABOMETYX 30X40MG. Ústav však v základním scénáři považuje za relevantní náklady odpovídající aktuálním cenovým referencím v předmětném správním řízení (100 118,82 Kč). Jelikož jsou však náklady na kabozantinib v následné linii generovány pouze v rámci komparátoru, v případě kalkulace s nižšími náklady by došlo ke snížení celkových nákladů na komparátor (vede ke zvýšení dopadu na rozpočet). Tato skutečnost je dle Ústavu konzervativní, a proto Ústav náklady na kabozantinib v následné linii uvažované žadatelem LP OPDIVO akceptuje.

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

Výsledky a nejistota analýzy

Z důvodu změny velikosti cílové populace a penetrace hodnocené intervence a zohlednění nákladů na kabozantinib v kombinačním režimu s nivolumabem ve výši 100 118,82 Kč/balení o síle 40 mg Ústav provedl vlastní přepočtení analýzy dopadu na rozpočet.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů Pem+Len	94	130	142	156	158
	Počet pacientů Nivo+Ipi	111	77	67	55	53
	Náklady Pem+Len (Kč)	242 480 474	471 365 407	576 524 261	654 073 582	700 146 802
	Náklady Nivo+Ipi (Kč)	197 518 910	229 929 891	243 684 171	237 175 440	235 667 276
	Náklady celkem (Kč)	439 999 384	701 295 298	820 208 432	891 249 022	935 814 077
Svět s intervencí	Počet pacientů Pem+Len	70	87	95	104	106
	Počet pacientů Nivo+Ipi	84	51	45	37	35
	Počet pacientů Nivo+Kabo (HI)	51	69	70	70	70
	Náklady Pem+Len (Kč)	179 224 698	324 101 043	386 371 374	437 757 795	467 835 875
	Náklady Nivo+Ipi (Kč)	149 968 062	162 046 052	167 928 801	161 817 442	159 984 036
	Náklady Nivo+Kabo (HI) (Kč)	119 994 839	231 899 381	277 021 438	299 582 368	315 282 334
	Náklady celkem (Kč)	449 187 598	718 046 475	831 321 613	899 157 606	943 102 244
	Dopad na rozpočet (Kč)	9 188 214	16 751 177	11 113 181	7 908 584	7 288 167
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč)*		4 184 734	7 081 148	-1 544 250	-6 845 790	-8 973 360
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč)**		8 381 436	22 772 838	25 916 386	25 332 625	24 975 903

HI – hodnocená intervence

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

** podíl obou komparátorů v 1. až 5. roce 1:1

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

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel LP CABOMETYX dne 27. 2. 2025, 8. 7. 2025 a 11. 9. 2025 předložil návrhy finančního ujednání na LP CABOMETYX (č. j. sukl74236/2025, sukl272379/2025 a sukl365246/2025). Scénáře zohledňující tato navržená finanční ujednání však nepředložil. Ve správním řízení byly dne 8. 10. 2025 (č.j. sukl409080/2025) předloženy pouze smlouvy v rozsahu finančního ujednání ze správního řízení sp. zn. SUKLS29313/2019.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na kabozantinib v kombinačním režimu s nivolumabem, komparátory a následnou linií, které jsou ovlivněny uzavřeným finančním ujednáním. Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví MZDR 55936/2015-

2/FAR sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda je kalkulovaný dopad na rozpočet ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený.

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

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

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s reálným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Ústav konstatuje, že nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku CABOMETYX (kabozantinib) v kombinaci s nivolumabem v indikaci pokročilý/metastatický renální karcinom u populace dosud neléčených dospělých pacientů se střední nebo špatnou prognózou odhaduje 51 až 70 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 9,2 až 7,3 milionů Kč v prvních pěti letech.

Tento výsledek analýzy není relevantní vzhledem k tomu, že náklady na kabozantinib v kombinačním režimu s nivolumabem, komparátory a následnou linií jsou ovlivněny uzavřenými finančními ujednáními. **Nadto Ústav uvádí, že z výsledků analýzy nákladové efektivity typu CMA vyplývá, že hodnocená intervence je při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti nákladnější než komparátory.**

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

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

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

S

P: Kabozantinib je hrazen:

1) v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.

2) ve druhé linii terapie pokročilého světlebuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).

3) v kombinaci s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlbuněčným renálním karcinomem s příznivou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, u kterých je s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav a prognostická kritéria vhodné použití kombinačního režimu s imunoterapií.

4) v kombinaci s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlbuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.

Léčba je **ve všech** indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Podmínky úhrady pro LP CABOMETYX (kód SÚKL 0219030) žadatel požaduje ponechat beze změny.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

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

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

LP CABOMETYX (kód SÚKL 0219026 a 0219028)

S

P: Kabozantinib je hrazen:

1) v první linii léčby pokročilého **světlobuněčného** karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.

2) ve druhé linii terapie pokročilého **světlobuněčného** karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).

3) v kombinaci s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem s příznivou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, u kterých je s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav a prognostická kritéria vhodné použití kombinačního režimu s imunoterapií.

Léčba je **ve všech** indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

LP CABOMETYX (kód SÚKL 0219030)

S

P: Kabozantinib je hrazen:

1) v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.

2) ve druhé linii terapie pokročilého světlebuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).

Léčba je v obou indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Ústav pro úplnost doplňuje, že pro LP CABOMETYX 60MG TBL FLM 30 (kód SÚKL 0219030) žadatel rozšíření podmínek úhrady pro kombinační léčbu s nivolumabem v léčbě karcinomu ledviny nepožadoval, neboť síla 60 mg kabozantinibu není v klinické praxi v kombinační terapii s nivolumabem standardně používána. Žadatel pro tento LP nežádá o změnu podmínek úhrady.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

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

Indikační omezení:

Ústavem stanovené znění indikačního omezení je v souladu s návrhem žadatele, se zněním platného SmPC¹ léčivého přípravku CABOMETYX a doporučenými postupy⁸.

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0219026	CABOMETYX	20MG TBL FLM 30

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 kabozantinib.**

Ústav v probíhající správě 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 kabozantinib, 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 § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **změnil úhradu ze zdravotního pojištění, která nově činí 87 078,24 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady je nižší než návrh žadatele (130 617,37 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. **změnil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Kabozantinib je hrazen:

- 1) v první linii léčby pokročilého světlobuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.
 - 2) ve druhé linii terapie pokročilého světlobuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).
 - 3) v kombinaci s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem s příznivou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, u kterých je s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav a prognostická kritéria vhodné použití kombinačního režimu s imunoterapií.
- Léčba je ve všech indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Odůvodnění:

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

K výroku 2.

Ústav **léčivý přípravek:**

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0219028	CABOMETYX	40MG TBL FLM 30

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 kabozantinib.**

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 kabozantinib, 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 § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **změnil úhradu ze zdravotního pojištění, která nově činí 87 078,24 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady je nižší než návrh žadatele (130 617,37 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. **změnil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Kabozantinib je hrazen:

- 1) v první linii léčby pokročilého světlobuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.
 - 2) ve druhé linii terapie pokročilého světlobuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).
 - 3) v kombinaci s nivolumabem v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem s příznivou prognózou (dle kritérií IMDC) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, u kterých je s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav a prognostická kritéria vhodné použití kombinačního režimu s imunoterapií.
- Léčba je ve všech indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Odůvodnění:

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

K výroku 3.

Ústav **léčivý přípravek:**

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0219030	CABOMETYX	60MG TBL FLM 30

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 kabozantinib.**

Ústav v probíhající správní 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 kabozantinib, 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 § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **změnil úhradu ze zdravotního pojištění, která nově činí 87 078,24 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady je nižší než návrh žadatele (130 617,37 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: Kabozantinib je hrazen:

- 1) v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.
- 2) ve druhé linii terapie pokročilého světlebuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibitorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).

Léčba je v obou indikacích hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.

Odůvodnění:

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

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

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

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

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

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil

zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

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