

SOUHRN K 2. HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS98275/2020, datum: 9. 2. 2021

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML (obsahující léčivou látku pembrolizumab) je určen k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem plic, maligním melanomem a řady dalších onemocnění.

V současné době je KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML hrazen v monoterapii u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u pacientů s expresí tzv. ligandu PD-L1 na nádorových buňkách více jak 50 %, v první linii onemocnění.

V tomto správním řízení je žádáno o změnu výše a podmínek úhrady spočívající rozšíření podmínek úhrady o čtyři indikace:

- léčba pokročilého (neoperovatelného nebo metastatického) melanomu (pro tuto indikaci je již hrazen LP KEYTRUDA 50MG INF PLV CSL 1)
- adjuvantní terapie maligního melanomu (léčba po operaci, která má zabránit návratu onemocnění) – tato indikace již byla posuzovaná v jiném správním řízení, které ale nebylo ukončeno rozhodnutím, neboť po vydání hodnotící zprávy žadatel (farmaceutická firma) svoji žádost stáhl
- lokálně pokročilý nebo metastazující NSCLC, podání v kombinaci s chemoterapií, u pacientů s expresí PD-L1 % \geq 50 % u podtypu neskvamózního a skvamózního.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

K požadované indikaci pokročilý maligní melanom Ústav uvádí, že pro tuto indikaci je již hrazen přípravek KEYTRUDA 50MG INF PLV CSL 1; úhrada ze zdravotního pojištění byla podmíněna uzavřením cenových ujednání mezi výrobcem a zdravotními pojišťovnami. S ohledem na vyjádření všech zdravotních pojišťoven, že cenová ujednání pro tuto indikaci jsou platná i pro LP KEYTRUDA 25MG/ML je hodnocení Ústavu v této HZ pozitivní.

K indikaci adjuvantní léčba maligního melanomu Ústav uvádí, že tato indikace byla již hodnocena v jiném správním řízení s přípravkem KEYTRUDA 50MG INF PLV CSL 1. Posuzovaný přípravek představuje přidanou hodnotu oproti stávající léčbě, kterou je nejčastěji jen sledování pacienta. Nákladová efektivita byla prokázána a dle shromážděných důkazů lze dopad na rozpočet vyhodnotit jako akceptovatelný. Pro tuto indikaci je tedy hodnocení Ústavu pozitivní – Ústav navrhuje příznání úhrady pro tuto indikaci.

Ústav se v tomto Souhrnu dále věnuje podrobněji dvěma novým indikacím, které dosud nebyly v žádném správním řízení hodnoceny.

Přidaná hodnota kombinace léčivého přípravku (dále jen „přípravek“) KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML, obsahující pembrolizumab a chemoterapie je pro skupinu pacientů specifikovanou expresí PD-L1 nad 50 % oproti samotnému pembrolizumabu, který je standardem léčby, poměrně nejistá.

U neskvamózního podtypu NSCLC Ústav vyhodnotil vliv na dobu do progresu a celkové přežití oproti samotnému pembrolizumabu jako nejistý, se širokým rozptylem účinnosti (dle použitých statistických metod).

U skvamózního podtypu NSCLC vyhodnotil na základě dodaných podkladů účinek kombinované léčby oproti samotnému pembrolizumabu za obdobný.

Přípravek má potenciál oddálit progresi onemocnění, ale vliv na celkové přežití je nejistý.

Přípravek je nákladnější než současná standardní léčba, kterou je v této fázi onemocnění pembrolizumab v monoterapii.

U neskvamózního podtypu NSCLC předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

U skvamózního podtypu NSCLC je hodnocená kombinace více nákladná než dostupná hrazená standardní léčba pembrolizumabem v monoterapii. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově neefektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje úhradu pro indikaci neskvamózní NSCLC v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby u pacientů s expresí PD-L1 více jak 50 % přiznat. Ústav dále vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu pro indikaci skvamózní NSCLC v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby u pacientů s expresí PD-L1 více jak 50 % nepřiznat, neboť nebyla prokázána nákladová efektivita.

Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení přípravku KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML do systému úhrad. Zohlednil odborné podklady z klinických studií a farmakoeconomické analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, které předložila farmaceutická společnost uvádějící přípravky na český trh. Dále vzal Ústav v potaz aktuální doporučené postupy k terapii karcinomu plic.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML bude v další fázi správného řízení přiznána úhrada v indikaci skvamózní NSCLC v kombinaci s chemoterapií u pacientů s expresí PD-L1 více jak 50 % pouze pokud ve správním řízení bude postaveno najisto, že dojde k snížení nákladů na přípravek tak, aby byla zajištěná nákladová efektivita. Je nezbytné, aby souhlas s úhradou ve správním řízení vyslovily všechny zdravotní pojišťovny. Pokud k tomuto nedojde, léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění v této požadované indikaci standardně hrazen.

V dalších požadovaných indikacích (pokročilý maligní melanom, maligní melanom v adjuvanci, neskvamózní NSCLC v kombinaci s chemoterapií u pacientů s expresí PD-L1 více jak 50 %) bude uvedenému léčivému přípravku přiznána úhrada, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Správné řízení

Spisová značka: SUKLS98275/2020

Léčivý přípravek/ potravina pro zvláštní lékařské účely a žadatel

Žadatel: Merck Sharp & Dohme B.V.

Zástupce: Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Léčivá látka a cesta podání: pembrolizumab, parenterální

ATC: L01XC18

Léčivý přípravek: KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML

Držitel rozhodnutí o registraci /výrobce /dovozce:

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemské království

Posuzované indikace

- léčba pokročilého (neoperovatelného nebo metastatického) melanomu
- adjuvantní terapie maligního melanomu (léčba po operaci, která má zabránit recidivě onemocnění)
- léčba lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic, podání v kombinaci s chemoterapií, u pacientů s expresí PD-L1 % \geq 50 % u podtypu neskvamózního a skvamózního

Stanovisko k žádosti

Indikace NSCLC

Žadatel předložil samostatné klinické i farmakoekonomické podklady pro populaci pacientů se skvamózním a neskvamózním NSCLC.

Klinický benefit ve smyslu prodloužení celkového přežití, resp. míra relativní účinnosti kombinace pembrolizumab+chemoterapie oproti samotnému pembrolizumabu je nejistá. Žadatelem předložená nepřímá srovnání ukazují u populace se skvamózním NSCLC obdobný vliv na celkové přežití jako samotný pembrolizumab, u populace s neskvamózním NSCLC je výsledek číselně ve prospěch kombinace, nicméně je zatížený vysokou nejistotou (konfidenční intervaly pro kalkulované HR pro celkové přežití jsou velmi široké).

Ústavu byla předložena informace, že účastníci řízení uzavřeli ujednání o limitaci nákladů.

U neskvamózního podtypu NSCLC předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Pro tuto indikaci (neskvamózní NSCLC v kombinaci s chemoterapií u pacientů s expresí PD-L1 více jak 50 %) je tedy hodnocení Ústavu pozitivní – Ústav navrhuje přiznání úhrady pro tuto indikaci.

U skvamózního podtypu NSCLC je hodnocená kombinace více nákladná ve srovnání s dostupnou hrazenou standardní léčbou pembrolizumabem v monoterapií, při předpokladu obdobné účinnosti. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově neefektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Pro tuto indikaci (skvamózní NSCLC v kombinaci s chemoterapií u pacientů s expresí PD-L1 více jak 50 %) je tedy hodnocení Ústavu negativní – Ústav navrhuje nepřiznání úhrady pro tuto indikaci.

Indikace neresekovatelného nebo metastazujícího maligního melanomu

Pro tuto indikaci je již hrazen přípravek KEYTRUDA 50MG INF PLV CSL 1. S ohledem na to, že byla uzavřena cenová ujednání mezi výrobcem a zdravotními pojišťovnami v uvedené indikaci, budou v tomto správním řízení rozšířeny podmínky úhrady i u posuzovaného přípravku KEYTRUDA 25MG/ML. Pro tuto indikaci (pokročilý maligní melanom) je tedy hodnocení Ústavu pozitivní – Ústav navrhuje přiznání úhrady pro tuto indikaci.

Indikace adjuvantní léčba maligního melanomu

Ústav uvádí, že tato indikace byla již hodnocena v jiném správním řízení s přípravkem KEYTRUDA 50MG INF PLV CSL 1. Posuzovaný přípravek představuje přidanou hodnotu oproti stávající léčbě, kterou je nejčastěji jen sledování pacienta. Nákladovou efektivitu lze mít za prokázanou.

V analýze dopadu na rozpočet Ústav zohlednil přiznání úhrady pro LP OPDIVO ve stejné indikaci (hrazen od 1. 10. 2020). Přepočtený výsledek v rozmezí od 23,5–54,7 milionů Kč (kumulativně 205 mil. Kč) po 58,9–137,4 mil. Kč (kumulativně 515 mil. Kč) v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na shromážděné důkazy považovat za akceptovatelný.

Pro tuto indikaci (maligní melanom v adjuvanci) je tedy hodnocení Ústavu pozitivní – Ústav navrhuje přiznání úhrady pro tuto indikaci.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeutických LP nebo PZLÚ

Léčivý přípravek KEYTRUDA 25MG/ML byl posouzen jako nezaměnitelný s žádnou referenční skupinou.

K léčivému přípravku nebyla v posuzovaných indikacích identifikována žádná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Maximální cena

Není v tomto správním řízení posuzována (není žádáno o změnu maximální ceny).

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

9,5238 mg (dávkování cyklicky; vychází z dávky 200 mg každé 3 týdny).

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena následovně.

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny v EU zjištěné ve Francii a následně ponížena na návrh žadatele.

Kód SÚKL	Název LP	Doplněk názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)	Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)	Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)	Stávající maximální úhrada / balení (Kč)
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	64 558,07	66 450,88	73 377,95	73 377,95

* Skutečná úhrada pro konečného spotřebitele (reálný náklad zdravotních pojišťoven) může být nižší, jelikož mezi účastníky správního řízení (farmaceutická společnost a zdravotní pojišťovny) bylo uzavřeno (pro ostatní hrazené indikace) ujednání o limitaci nákladů, které je předmětem obchodního tajemství.

Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně:

S

P: Pembrolizumab je hrazen:

- 1) v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů;
- 2) v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic;
- 3) v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;
- 4) v monoterapii hrazen k adjuvantní léčbě melanomu stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci.

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

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny;
- c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);
- f) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);
- g) nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 % (při použití v léčbě NSCLC);
- h) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (při použití v léčbě NSCLC);
- i) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- j) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);
- k) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5 ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5x 10 na devátou/l, popřípadě počet leukocytů větší nebo roven 2,0x 10 na devátou/l (při použití v léčbě NSCLC), počet neutrofilů větší nebo roven 1,5x 10 na devátou/l, počet trombocytů větší nebo roven 100x 10 na devátou /l).

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 – 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku inumo-onkologické terapie.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v indikaci NSCLC (monoterapie NSCLC, kombinace s pemetrexedem a platinou neskvamózního NSCLC) hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv. V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.