

## SOUHRN K 2. HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS49920/2021, datum: 7. 9. 2021

### Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML (obsahující léčivou látku pembrolizumab) je hrazen v trvalé úhradě v řadě terapeutických indikací (metastazující nemalobuněčný karcinom plic, metastazující maligní melanom či maligní melanom v adjuvanci).

V tomto správním řízení je žádáno o změnu výše a podmínek úhrady spočívající v rozšíření podmínek úhrady o léčbu dospělých pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu.

### Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) KEYTRUDA představuje přidanou hodnotu u skupiny dospělých pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu, oproti dostupné terapii vinfluninem. Přípravek má potenciál snížit úmrtnost pacientů s uvedeným onemocněním a zlepšit kvalitu jejich života.

Přípravek je významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba vinfluninem či nejlepší podpůrnou péčí (BSC). V průběhu správného řízení bylo prokázáno, že mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami bylo uzavřeno navrhované cenové ujednání, s jehož zohledněním je možné považovat přípravek za nákladově efektivní intervenci. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje úhradu v posuzované indikaci uroteliálního karcinomu přiznat.

Ve stávajících hrazených indikacích navrhuje Ústav úhradu zachovat.

### Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení přípravku KEYTRUDA do systému úhrad. Zohlednil odborné podklady z klinických studií a farmakoeconomické analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, které předložila farmaceutická společnost uvádějící přípravek na český trh. Dále vzal Ústav v potaz aktuální doporučené postupy k terapii uroteliálního karcinomu i dostupné vyjádření České onkologické společnosti.

### Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku KEYTRUDA bude v další fázi správného řízení přiznána trvalá úhrada v nové indikaci (léčby pokročilého uroteliálního karcinomu), pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

## Správní řízení

Spisová značka: SUKLS191590/2020

## Léčivý přípravek

Žadatel: **Merck Sharp & Dohme B.V.**

Zástupce: **Merck Sharp & Dohme s.r.o.**

Léčivá látka a cesta podání: pembrolizumab, nitrožilní podání

ATC: L01XC18

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

Držitel rozhodnutí o registraci: **Merck Sharp & Dohme B.V.**

## Posuzovaná indikace

Uroteliální karcinom močového měchýře je devátou nejčastěji diagnostikovanou malignitou ve světovém měřítku. U pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem, u kterých selhala terapie na bázi platiny, toto onemocnění výrazně zkracuje očekávanou délku života.

## Stanovisko k žádosti

Robustní randomizovaná kontrolovaná studie KEYNOTE-045 dokládá významný klinický přínos léčby pembrolizumabem pro celkové přežití pacientů, velmi příznivý profil toxicity léčby i přínos pro kvalitu života pacientů, a to ve srovnání s chemoterapií.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity ukazuje výsledek základního scénáře ve srovnání s vinfluninem (LP JAVLOR) 1 455 375 Kč/QALY a ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí (BSC) 1 808 753 Kč/QALY. Vzhledem k existenci cenového ujednání na LP JAVLOR bude výsledek ovlivněn rovněž náklady na léčbu komparovanou intervencí. Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Na základě tohoto scénáře lze konstatovat, že při zohlednění navrženého cenového ujednání na hodnocený přípravek je možné léčivý přípravek považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku odhaduje 77 až 88 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 71,4 až 115,6 milionů Kč v prvních pěti letech. Kalkulovaný dopad je současně zatížen nejistotou ohledně reálných nákladů na komparátor (LP JAVLOR). Vzhledem k tomu, že Ústav obdržel souhlasná vyjádření plátců, považuje za prokázané, že stanovení úhrady nepovede k ohrožení veřejného zájmu a považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.

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

## Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP nebo PZLÚ

Léčivý přípravek byl posouzen jako nezaměnitelný s žádnou referenční skupinou.

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

## Maximální cena

Stanovení maximální ceny není předmětem tohoto řízení.

## Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

9,5238 mg/den

## Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena následovně:

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny v EU zjištěné v České republice a je následně ponížena na návrh žadatele.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	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	<b>64 558,07</b>	67 908,18	73 377,95	73 377,95

## Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně (doplněné formulace jsou znázorněny podtržením):

### 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 k adjuvantní léčbě melanomu stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci;
- 5) v monoterapii hrazen v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu.

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

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny;
- c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);
- d) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);
- e) nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 % (při použití v léčbě NSCLC);

- f) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (při použití v léčbě NSCLC);
- g) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- h) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);
- i) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, 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 u 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.

V léčbě uroteliálního karcinomu u dospělých je léčba hrazena do progresu onemocnění či netolerovatelné toxicity, maximálně však po dobu 2 let.