

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS247906/2023, datum: 9. 2. 2024

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek KEYTRUDA (obsahující léčivou látku pembrolizumab) je určený k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC, kteří podstoupili kompletní resekci. Melanom stadia IIB a IIC představuje primární nádor, který je rozšířen v kůži, ale nepostihuje regionální lymfatické uzliny.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek KEYTRUDA (dále jen „přípravek“) představuje přidanou hodnotu v adjuvantní léčbě pacientů s resekováným melanomem stadia IIB nebo IIC oproti placebu. Přípravek má potenciál významně prodloužit dobu do rekurence onemocnění a dobu přežití bez vzdálených metastáz.

Přípravek je nákladnější ve srovnání s placebem. Předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek mohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje přípravku v indikaci adjuvantní léčba dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC, kteří podstoupili kompletní resekci, úhradu přiznat.

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 farmakoekonomické 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 maligního melanomu, stanovisko odborné společnosti a další shromážděné důkazy.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

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

Správní řízení

Spisová značka: SUKLS247906/2023

Léčivý přípravek a žadatel

Žadatel: **Merck Sharp & Dohme B.V.**

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

Léčivá látka a cesta podání: pembrolizumab, intravenózní podání

ATC: L01FF02

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

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

Posuzovaná indikace

Adjuvantní léčba maligního melanomu.

Stanovisko k žádosti

Účinnost a bezpečnost pembrolizumabu (LP KEYTRUDA) byla prokázána v randomizované klinické studii fáze 3 KEYNOTE-716 v léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s resekováním melanomem stadia IIB nebo IIC. Terapie pembrolizumabem ve srovnání s placebem významně snížila riziko recurence onemocnění (o 36 %) a prodloužila přežití bez vzdálených metastáz (o 36 %).

Výsledek analýzy nákladové efektivity LP KEYTRUDA ve srovnání s placebem ukazuje ICER (poměr nákladů a přínosů) ve výši 1,46 milionů Kč/QALY. Ústav výsledek analýzy nákladové efektivity nepovažuje za relevantní, neboť náklady na následnou léčbu jsou ovlivněny finančními ujednáními. Při jejich zohlednění by byl výsledný ICER vyšší. Při zohlednění finančních ujednání jak na LP KEYTRUDA, tak na následné linie známé Ústavu z úřední činnosti je hodnocená intervence nákladově efektivní.

Analýza dopadu na rozpočet LP KEYTRUDA odhaduje 104 až 135 nově léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 170,3 až 205,1 milionů Kč v prvních pěti letech. Ústav konstatuje, že mu nejsou známy skutečnosti, které by vedly k neakceptovatelnému dopadu na rozpočet.

Ústavu byly předloženy smlouvy uzavřené mezi držiteli rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami zajišťující 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

Není předmětem správního řízení.

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

9,5238 mg, frekvence dávkování cyklicky.

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena dočasná na 3 roky následovně:

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny LP KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML v EU zjištěné Rumunsku.

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	58 497,38	57 115,86	66 210,12

Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně (navrhované změny vyznačeny tučně):

S

P: Pembrolizumab je hrazen:

- 1) v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých pacientů (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větší nebo rovno 50 %);
- 2) v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic;
- 3) v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS menší než 50 %);
- 4) 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;
- 5) v monoterapii k adjuvantní léčbě **melanomu stádia IIB nebo IIC u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších** a stádia III **u dospělých** s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci;
- 6) v monoterapii v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu;
- 7) v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1;
- 8) v kombinaci s lenvatinibem v první linii u dospělých pacientů s pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC).

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

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;

- b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčené;
- c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);
- d) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);
- e) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (při použití v léčbě NSCLC);
- f) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- g) 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);
- h) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, pro indikaci uroteliálního karcinomu je menší nebo rovna 1,5x ULN nebo clearance kreatininu je větší nebo rovna 30 ml/min, pro indikaci renálního karcinomu je hladina kreatininu menší nebo rovna 3x 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 imuno-onkologické terapie. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v indikaci NSCLC hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem.

V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.

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