

# SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS98275/2020, datum: 13. 11. 2020

## 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. Proto, pro rozšíření podmínek úhrady posuzovaného přípravku KEYTRUDA 25MG/ML bude třeba vyjádření všech zdravotních pojišťoven – hodnocení Ústavu je tedy v této HZ (bez vyjádření zdravotních pojišťoven) negativní.

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 přiznání 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.

Předložené analýzy neprokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravků do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu pro výše uvedené indikace skvamózní a neskvamózní NSCLC v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby u pacientů s expresí PD-L1 více jak 50 % nepřiznat.

## 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 NSCLC a pokročilý maligní melanom pouze pokud ve správním řízení dojde k dohodě účastníků o snížení nákladů na přípravek. 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 požadovaných indikacích standardně hrazen.

V této fázi správného řízení Ústav navrhuje pouze přiznání úhrady pro indikaci adjuvantní léčba maligního melanomu.

## 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

## Posuzovaná 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).

Posuzovaná intervence (pembrolizumab + chemoterapie) byla ve farmakoekonomických analýzách srovnávána v obou indikacích oproti samotnému pembrolizumabu. Limitací základního scénáře obou předložených analýz je výše nákladů na pembrolizumab v monoterapii, kterou Ústav vzhledem k uzavřenému cenovému ujednání nepovažuje za relevantní. Další limitací, která neumožňuje jednoznačně vyhodnotit analýzu nákladové efektivity je nepřímé srovnání hodnocené kombinace a pembrolizumabu.

Výsledný ICER analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku KEYTRUDA v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s pembrolizumabem v monoterapii v 1. linii léčby nonSQ-NSCLC u populace dospělých pacientů s expresí PD-L1  $\geq$  50 % se v závislosti na HR OS pohybuje v rozmezí 759 054 – 1 379 767 Kč/QALY.

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním a zohledňující pokles nákladů na pembrolizumab v monoterapii. Na základě předloženého scénáře lze konstatovat, že při zohlednění navrženého cenového ujednání na hodnocený přípravek a výše nákladů na pembrolizumab v monoterapii, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti, by bylo možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity pro indikaci SQ-NSCLC je rovněž nejvíce citlivá na parametr HR OS (v závislosti je jeho hodnotě se výsledný ICER pohybuje v rozmezí 1,2 až 2,4 mil. Kč/QALY). Při konzervativním předpokladu, že mezi oběma terapeutickými postupy nejsou signifikantní rozdíly v účinnosti, považuje Ústav za nejvhodnější postup analýzu typu CMA v celoživotním časovém horizontu. Hodnocená intervence je spojená s navýšením nákladů o 319 026 Kč ve 20-letém časovém horizontu, při konzervativním předpokladu srovnatelné účinnosti.

Nicméně, uvedený scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož náklady na komparátor jsou ovlivněny existencí cenového ujednání.

Scénář zohledňující cenové ujednání a pokles nákladů na pembrolizumab v monoterapii rovněž ukazuje, že ve srovnání s komparátorem je hodnocená intervence, při předpokladu obdobné klinické účinnosti nákladnější.

Na základě výše uvedeného pembrolizumab nelze v předmětné indikaci skvamózní NSCLC a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci.

Předpokládaný dopad na rozpočet (ve výši 28,0 – 85,5 milionů Kč v indikaci neskvamózní NSCLC a 6,5 až 25,9 milionů Kč v indikaci skvamózní NSCLC, scénáře bez navržené slevy), lze s ohledem na shromážděné důkazy považovat za akceptovatelný. Výsledek analýzy dopadu na rozpočet Ústav z důvodu, že náklady na komparátor jsou ovlivněny uzavřeným cenovým ujednáním, nepovažuje za relevantní.

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

#### Indikace neresekovatelného nebo metastazujícího maligního melanomu

Pro tuto indikaci je již hrazen přípravek KEYTRUDA 50MG INF PLV CSL 1. Nicméně, s ohledem na to, že úhrada ze zdravotního pojištění byla podmíněna uzavřením cenových ujednání mezi výrobcem a zdravotními pojišťovnami, bude pro rozšíření podmínek úhrady posuzovaného přípravku KEYTRUDA 25MG/ML nezbytné vyjádření všech zdravotních pojišťoven, že cenová ujednání uzavřená s žadatelem pro přípravek KEYTRUDA 50MG INF PLV CSL 1 jsou platná rovněž pro přípravek KEYTRUDA 25MG/ML, posuzovaný v tomto správním řízení.

Ústavu nebyla do doby vydání hodnotící zprávy taková informace předložena.

#### 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. 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). Přepočtení Ústavu ukazuje 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 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	<b>64 558,07</b>	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:**

1) Pembrolizumab je v monoterapii v první linii hrazen k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů za kumulativního splnění následujících podmínek:

- nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 %;
- u neskvamózních karcinomů byly v nádorovém genomu vyloučeny aberace EGFR/ALK;
- výkonnostní stav pacienta dle ECOG je 0-1;
- pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz nebo jsou metastázy adekvátně léčené;
- pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně či jeho ekvivalentu nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- 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);
- pacient netrpí aktivním intersticiálním onemocněním plic;
- pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5x 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 2,0 x 10 na devátou /l, počet neutrofilů větší nebo roven 1,5 x 10 na devátou /l, počet trombocytů větší nebo roven 100 x 10 na devátou /l).

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem.

2. Pembrolizumab je v monoterapii hrazen k adjuvantní léčbě melanomu stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci.

Pacient musí splňovat následující kritéria:

- a) je ve stavu výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS;
- c) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- d) 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).

Léčba je hrazena do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku.

V případě, kdy Ústav obdrží informaci, že došlo k uzavření cenových ujednání mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami, bude možné v další fázi správního řízení přikročit k rozšíření podmínek úhrady i o další požadované indikace.