

SOUHRN K 1. HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS302038/2021, datum: 13. 4. 2022

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek KEYTRUDA (obsahující léčivou látku pembrolizumab) je v kombinaci s chemoterapií určen k léčbě pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic u neskvamózního a skvamózního histologického podtypu. Jedná se o pozdní stádium rakoviny plic šířící se do jiných částí těla. Rakovinné buňky mají na svém povrchu specifickou bílkovinu (tzv. ligand PD-L1) v určitém množství (<50 %).

Doplnění Ústavu: Přípravek KEYTRUDA je již hrazen v trvalé úhradě v řadě terapeutických indikací (metastatický melanom, maligní melanom v adjuvanci, metastatický uroteliální karcinom, metastatický nemalobuněčný karcinom plic).

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) KEYTRUDA byl v indikaci 1. linie léčby metastatického karcinomu plic v kombinaci s chemoterapií zhodnocen v parametrech doby do progresu a celkového přežití jako srovnatelně účinný s dostupnou terapií nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií.

S ohledem na skutečnost, že v průběhu řízení nebylo prokázáno, že mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami bylo uzavřeno navrhované cenové ujednání, s jehož zohledněním by bylo možné konstatovat, že náklady na posuzovaný přípravek KEYTRUDA v kombinaci s chemoterapií nepřesahují náklady na léčbu srovnatelně účinnou terapií nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, jejíž náklady jsou rovněž předmětem ujednání krytých obchodním tajemstvím, nelze bez předložení těchto smluvních ujednání přípravek posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav s ohledem na neprokázání nákladové efektivity vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu nepřiznat.

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 nemalobuněčného karcinomu plic.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku KEYTRUDA v indikaci karcinomu plic bude v další fázi správného řízení přiznána úhrada, pokud ve správním řízení dojde k dohodě účastníků na snížení nákladů na přípravek. Je nezbytné, aby ve správním řízení byly předloženy smlouvy o limitaci nákladů uzavřené mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami. Pokud k tomuto nedojde, léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění v této indikaci standardně hrazen.

Správné řízení

Spisová značka: SUKLS302038/2021

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, intravenózní podání

ATC: L01XC18

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

Držitel rozhodnutí o registraci / výrobce / dovozce: Merck Sharp & Dohme s.r.o., IČ: 28462564, Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika

Posuzovaná indikace

Nemalobuněčný karcinom plic. Dle navrhovaných podmínek úhrady je léčba určena pacientům s expresí PD-L1 na nádorových buňkách <50 %.

Stanovisko k žádosti

Klinický benefit pembrolizumabu (LP KEYTRUDA) u karcinomu plic byl prokázán v kombinaci s chemoterapií v randomizovaných klinických studiích, ve kterých vedla uvedená kombinace ve srovnání se chemoterapií k prodloužení celkového přežití pacientů i k prodloužení přežití bez progresu. Srovnání terapie pembrolizumabem (v kombinaci s chemoterapií) s komparátorem nivolumab (LP OPDIVO) v kombinaci s ipilimumabem (LP YERVOY) a chemoterapií bylo provedeno nepřímo na základě síťové metaanalýzy, která neprokázala mezi oběma intervencemi signifikantní rozdíl v klinické účinnosti a bezpečnosti.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity ukazuje, že léčba kombinací pembrolizumabu (LP KEYTRUDA) s chemoterapií je při srovnání s komparátorem nivolumab (LP OPDIVO) v kombinaci s ipilimumabem (LP YERVOY) a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny u neskvamózního typu o 41 768 Kč nákladnější a u skvamózního typu o 322 023 Kč méně nákladná. Tyto výsledky však s ohledem na reálné náklady komparátorového režimu nejsou relevantní.

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na komparátorový režim jsou ovlivněny cenovými ujednáními o limitaci nákladů. Ústav uvádí, že při zohlednění nákladů na komparátorový režim, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti, je LP KEYTRUDA v obou typech nemalobuněčného karcinomu plic při úhradě navržené Ústavem nákladnější. Na základě toho nelze považovat nákladovou efektivitu hodnoceného přípravku za prokázanou.

Nicméně při zohlednění navrženého cenového ujednání na hodnocený přípravek a výše nákladů na komparátorový režim, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti, by bylo možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní.

Kalkulovaný dopad na rozpočet odhaduje 169 až 357 léčených pacientů a ukazuje úsporu 19,8 mil. Kč až 49,5 mil. Kč v prvních pěti letech. Tento výsledek analýzy není relevantní, neboť náklady na komparátor jsou ovlivněny uzavřeným cenovým ujednáním. Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu, považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.

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

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

9,5238 mg, frekvence dávkování cyklicky (200 mg každé 3 týdny).

Úhrada ze zdravotního pojištění

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

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku/PZLÚ | Doplněk názvu | Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč) | Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč) | Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč) |
|----------|-------------------------------|---------------------------|--|---|---|
| 0209484 | KEYTRUDA | 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML | 64 558,07 | 61 310,51 | 69 734,19 |

Podmínky úhrady

Nejsou změněny.

Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na snížení nákladů, mohou být podmínky úhrady stanoveny následovně:

S

P: Pembrolizumab je hrazen:

- 1) v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS \geq 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 <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 stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci;
- 6) 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) 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, 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 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.