

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS232418/2024, datum: 16. 5. 2025

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek KEYTRUDA (obsahující léčivou látku pembrolizumab) je určený k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem (zhoubným nádorem tlustého střeva či rekta) s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) a k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek KEYTRUDA (dále jen „přípravek“) představuje přidanou hodnotu u dospělých pacientů s dosud neléčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem s MSI-H/dMMR oproti dostupné terapii kombinovanými standardními režimy chemoterapie (na bázi fluorouracilu a oxaliplatinu či irinotekanu) a v indikovaných případech i cílené léčby (chemoterapie ± bevacizumab nebo cetuximab/panitumumab). Přípravek má potenciál významně prodloužit přežití pacientů bez progresu onemocnění a zlepšit kvalitu života.

Přípravek je významně nákladnější než současná standardní léčba. Vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty, a proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově efektivní léčbu. Finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění je dle shromážděných důkazů v souladu s veřejným zájmem. Ústav proto v indikaci léčby kolorektálního karcinomu vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje úhradu přiznat.

Přípravek podávaný v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní fázi a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní fázi léčby představuje přidanou hodnotu pro dospělé pacienty s časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu. Přípravek má potenciál prodloužit přežití bez události (tj. zabránit progresi onemocnění, lokální nebo vzdálené recidivě onemocnění, další malignitě nebo smrti z jakékoli příčiny) a v konečném důsledku tak prodloužit celkové přežití pacientů oproti současné standardní terapii, kterou představuje chemoterapie.

Předložená analýza obsahuje limitace, které neumožňují nákladovou efektivitu přípravku vyhodnotit. Proto Ústav přípravek nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění je dle shromážděných důkazů v souladu s veřejným zájmem.

Ústav proto v indikaci léčby karcinomu prsu vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu nepřiznat.

V ostatních hrazených indikacích LP KEYTRUDA Ústav úhradu ponechává beze změn.

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 kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku KEYTRUDA bude v další fázi správního řízení přiznána trvalá úhrada v indikaci léčba kolorektálního karcinomu a léčivý přípravek bude z prostředků veřejného zdravotního pojištění standardně hrazen, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Léčivému přípravku KEYTRUDA nebude v další fázi správního řízení přiznána trvalá úhrada v indikaci léčba karcinomu prsu a léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění standardně hrazen, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Správní řízení

Spisová značka: SUKLS232418/2024

Léčivý přípravek a žadatel

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

Zástupce: Merck Sharp & Dohme s.r.o., IČ: 28462564, Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5

Léčivá látka a cesta podání: pembrolizumab, parenterální podání (i.v.)

ATC: L01FF02

Léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML

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

Posuzovaná indikace

- 1) Léčba dospělých pacientů s dosud neléčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem (zhoubným nádorem tlustého střeva či rekta) s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR)
- 2) Kombinovaná léčba s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy.

Stanovisko k žádosti

- 1) Kolorektální karcinom

Klinická účinnost a bezpečnost LP KEYTRUDA byla hodnocena randomizované kontrolované studii fáze 3 KEYNOTE-177, která dostatečným způsobem doložila statisticky i klinicky významný přínos léčby v parametru přežití bez progresu, příznivý profil bezpečnosti a pozitivní vliv na kvalitu života léčených pacientů.

Ústav nenalezl v předložených farmakoekonomických analýzách zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení. Předložená analýza nákladové efektivity ukazuje při srovnání pembrolizumabu s komparátory FOLFIRI a XELOX ICER ve výši 0,6 milionů Kč/QALY, ve srovnání s režimy FOLFIRI + bevacizumab a FOLFOX + panitumumab ICER ve výši 0,7 milionů Kč/QALY. Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Analýza dopadu na rozpočet odhaduje 95 až 102 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 153,6 až 162,3 miliony Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na shromážděné podklady považovat za souladný s veřejným zájmem.

Ústavu nebyly předloženy smlouvy uzavřené mezi držiteli rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami zajišťující limitaci nákladů.

2) Karcinom prsu

Klinická účinnost a bezpečnost LP KEYTRUDA byla hodnocena randomizované kontrolované studii fáze 3 KEYNOTE-522, u dříve neléčených pacientů s časným triple-negativním karcinomem prsu stádia II-III, kteří podstoupili „*add-on*“ terapii pembrolizumabem v neoadjuvantní fázi a následně monoterapii v adjuvantní fázi léčby tohoto onemocnění oproti chemoterapii (sekvenčně: paklitaxel + karboplatina → doxorubicin + cyklofosamid) v neoadjuvantní fázi a placebo v adjuvantní fázi terapie.

LP KEYTRUDA prokázal oproti kontrolnímu rameni statisticky významný benefit v parametrech dosažení patologické kompletní odpovědi a doby bez události.

Ústav našel v předložených farmakoekonomických analýzách zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení. Léčivý přípravek tak nebylo možno vyhodnotit jako nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet odhaduje 506 až 523 pacientů zahajujících léčbu ročně a ukazuje výsledek ve výši 723,1 až 857,8 mil. Kč ročně v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze považovat za souladný s veřejným zájmem.

Ústavu nebyly předloženy smlouvy uzavřené mezi držiteli rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami zajišťující limitaci nákladů.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP

Léčivý přípravek byl posouzen jako nezaměnitelný s žádnou referenční skupinou.

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

Maximální cena

Maximální cena není předmětem řízení.

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

9,5238 mg

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena následovně:

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny v EU zjištěné v Německu.

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR (Kč)	Současná UHR ve SCAU (Kč)
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	60 534,29	54 681,23	63 428,80	66 210,12

Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně (změny zvýrazněny 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 **první** linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic;
- 3) v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem v **první** 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 adjuvanční 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).
- 9) v monoterapii v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR).**

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 metastazujícím 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 **metastazujícího NSCLC a metastazujícího kolorektálního karcinomu** 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.