

SOUHRN K 2. HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS357901/2025, datum: 5. 5. 2026

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek KEYTRUDA (obsahující léčivou látku pembrolizumab) je určený k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s renálním karcinomem ve vysokém riziku, v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě před chirurgickým zákrokem a následně v adjuvanci samostatně k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic a v monoterapii v neoadjuvantní léčbě před zákrokem a v adjuvantní léčbě po zákroku u pacientů s resekovatelným melanomem stádia IIIB, IIIC, IIID (s makroskopickými metastázami) nebo stádia IV s metastázami.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek KEYTRUDA (dále jen „přípravek“) představuje přidanou hodnotu u dospělých pacientů v adjuvantní léčbě dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí. Přípravek má potenciál zabránit rekurenci onemocnění či smrti oproti sledování pacientů či nejlepší podpůrné léčbě (BSC).

Přípravek je významně nákladnější než současná standardní léčba rutinní sledování v kombinaci s podpůrnou léčbou („best supportive care“ - BSC). Předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou při zohlednění uzavřeného finančního ujednání v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. 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 renálního karcinomu vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje úhradu přiznat.

Přípravek podávaný v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě představuje přidanou hodnotu pro dospělé pacienty s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic s vysokým rizikem recidivy. 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 adjuvantní chemoterapie. Oproti neoadjuvantní terapii nivolumabem v kombinaci s chemoterapií je přípravek srovnatelně účinný.

Přípravek je v indikaci léčba karcinomu plic významně nákladnější než neoadjuvantní nivolumab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a než adjuvantní chemoterapie. Předložené analýzy neprokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. 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 plic vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu nepřiznat.

Přípravek dále žádal o rozšíření podmínek úhrady v monoterapii k neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným melanomem stádia IIIB, IIIC, IIID (s makroskopickými metastázami) nebo IV, u pacientů, kteří jsou indikováni (vzhledem k charakteru onemocnění) k imunoterapii. Jedná se o indikaci, která není uvedena v platném Souhrnu o přípravku, tzv. off label indikace.

Použití přípravku u pacientů s melanomem ve stadiu IV není dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním, tak jak vyžaduje ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění, **Proto Ústav úhradu pro pacienty s melanomem ve stadiu IV navrhuje nestanovit.**

Použití přípravku u pacientů v monoterapii k neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným melanomem stádia III je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním, avšak nebylo prokázáno, že přípravek splňuje v této indikaci podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) ve spojení s ustanovením § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. **Proto Ústav navrhuje úhradu v off label indikaci léčby melanomu ve stadiu III posuzovanému přípravku nepřiznat.**

V ostatních hrazených indikacích přípravku 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 renálního karcinomu, karcinomu plic a melanomu.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku KEYTRUDA bude v další fázi správního řízení přiznána trvalá úhrada v indikaci léčba renálního karcinomu.

Léčivému přípravku KEYTRUDA nebude v další fázi správního řízení přiznána trvalá úhrada v indikaci léčba karcinomu plic a melanomu.

Léčivému přípravku bude v další fázi správního řízení přiznána úhrada v indikaci léčby **karcinomu plic**, 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 těchto indikacích standardně hrazen.

Léčivému přípravku nebude v další fázi správního řízení přiznána úhrada v indikaci léčby **melanomu** 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: SUKLS357901/2025

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. Adjuvantní léčba dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí
2. Kombinovaná léčba s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic s vysokým rizikem recidivy u dospělých
3. Neoadjuvantní léčba léčbě a následně po chirurgické léčbě adjuvantní léčba dospělých pacientů s resekovatelným melanomem stádia IIIB, IIIC, IIID (s makroskopickými metastázami) nebo IV, u pacientů, kteří jsou indikováni (vzhledem k charakteru onemocnění) k imunoterapii.

Stanovisko k žádosti

- 1) Renální karcinom

Důkazy o přínosu terapie pembrolizumabem přináší robustní randomizovaná studie fáze III, KEYNOTE-564, která dostatečným způsobem doložila významný přínos pro léčbu pacientů s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem rekurence (po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí) oproti observaci/BSC. Léčba pembrolizumabem významně prodloužila přežití bez nemoci (DFS; disease free survival), čímž tedy snížila riziko rekurence či smrti, a to za akceptovatelného bezpečnostního profilu.

Ústav nenalezl v předložených farmakoekonomických analýzách zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení. Předložená analýza nákladové efektivity ukazuje při srovnání pembrolizumabu s komparátorem rutinní sledování v kombinaci s podpůrnou léčbou („best supportive care“ - BSC) ICER ve výši 1,6 milionů Kč/QALY. Při zohlednění uzavřeného finančního ujednání LP KEYTRUDA a nákladů na přípravky v následné léčbě známých Ústavu z úřední činnosti je možné LP KEYTRUDA považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet odhaduje 195 až 207 léčených pacientů LP KEYTRUDA a ukazuje výsledek ve výši 308,3 až 330,9 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na shromážděné podklady považovat za souladný s veřejným zájmem.

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

2) Karcinom plic

Klinická účinnost a bezpečnost LP KEYTRUDA byla hodnocena randomizované kontrolované studii fáze 3 KEYNOTE-671, kde přípravek prokázal oproti neoadjuvantní chemoterapii statisticky významný benefit v parametrech dosažení doby bez události a celkového přežití. V rámci nepřímého srovnání byla prokázána srovnatelná účinnost přípravku oproti režimu neoadjuvantní nivolumab s přijatelným bezpečnostním profilem.

Přípravek KEYTRUDA je v indikaci léčba karcinomu plic významně nákladnější než neoadjuvantní nivolumab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a než adjuvantní chemoterapie. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci. Při zohlednění navrženého finančního ujednání by bylo možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní

Analýza dopadu na rozpočet odhaduje 122 až 170 pacientů zahajujících léčbu LP KEYTRUDA ročně a ukazuje výsledek ve výši 162,2 až 222,2 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.

3) Melanom

Použití přípravku u pacientů s melanomem ve **stadiu IV** nebylo dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním, tak jak vyžaduje ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění, Proto Ústav úhradu pro pacienty s melanomem ve stadiu IV navrhuje nestanovit.

Použití přípravku u pacientů v monoterapii k neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným melanomem **stádia III** je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním, avšak nebylo prokázáno, že přípravek splňuje v této indikaci podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) ve spojení s ustanovením § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Proto Ústav navrhuje úhradu v off label indikaci léčby melanomu posuzovanému přípravku nepřiznat.

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 ve Francii.

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR (Kč)	Současná UHR ve SCAU (Kč)
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	58 589,02	54 626,33	54 626,33	67 893,06

Podmínky úhrady

Podmínky úhrady jsou stanoveny následovně:

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 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).

9) v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v adjuvantní léčbě v monoterapii u dospělých pacientů s časným triple-negativním karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy.

10) 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).

11) v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii (kompletní i parciální), nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí.

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 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 a v adjuvantní léčbě u renálního karcinomu 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 progresse onemocnění či netolerovatelné toxicity, maximálně však po dobu 2 let. V léčbě pacientů s časným triple-negativním karcinomem prsu je v rámci neoadjuvantní i adjuvantní léčby hrazeno maximálně 17 cyklů pembrolizumabu.