



Vyvěšeno dne: 5. 4. 2023

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g, § 39h a § 39i odst. 1 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem

Nizozemské království

Zastoupena:

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

IČ: 28462564

Na Valentince 3336/4, 15000 Praha 5

(dále jen „žadatel“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, Vinohrady, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha – Žižkov

(dále jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, Česká republika

(dále jen „VZP“)

takto

Ústav na základě žádosti o změnu výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML

podané dne **29. 9. 2022** žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS209040/2022 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 10, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky pembrolizumab**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku mění úhradu ze zdravotního pojištění, tak že nově činí 53 995,50 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2, § 39 odst. 1 a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto **léčivému přípravku mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovuje takto:**

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 stadia 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.

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

Odůvodnění

Dne 29. 9. 2022 Ústav obdržel žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

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

(dále jen „KEYTRUDA“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS209040/2022.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. Ústav v této lhůtě obdržel níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne 5. 10. 2022 Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém doplnil dokument k žádosti o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku KEYTRUDA ze dne 29. 9. 2022.

Ústav vzal výše uvedené podání účastníka řízení na vědomí.

Dne 21. 10. 2022 Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl231453/2022.

Dne 27. 10. 2022 Ústav obdržel podání žadatele obsahující vyjádření a důkazy k cenovým referencím. Žadatel konkrétně upozorňuje na nesprávně stanovenou cenu výrobce léčivého přípravku KEYTRUDA v Rumunsku, neboť léčivý přípravek KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML nemá v Rumunsku publikovanou maximální cenu. Žadatel zároveň odkazuje na oficiální referenční zdroj pro Rumunsko, dostupný na webových stránkách ministerstva zdravotnictví a dále předkládá vyjádření Ministerstva zdravotnictví v Rumunsku prokazující, že Catalogul Public national al preturilor maximale ale medicamentelor de uz uman (Rumunský Národní veřejný katalog maximálních cen humánních léčivých přípravků) je jediným transparentním cenovým zdrojem pro Rumunsko.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 27. 10. 2022 (č. j. sukl237098/2022) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Rumunsko

K tomu Ústav uvádí, že ke dni 17. 10. 2022 zjistil v referenční rumunské databázi <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/251961> cenu léčivého přípravku KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML ve výši 11 486,09 RON. Seznam léčivých přípravků lze najít pod odkazem "anexa nr. 1" v části Articolul 1. Na stránce je pak nutné vybrat požadovanou verzi seznamu pomocí "istoric consolidari" v levém menu. Ústav vycházel ze seznamu přípravků platného ke dni 7. 10. 2022. Účastník řízení požaduje vyjmutí zjištěné ceny z cenové reference, neboť léčivý přípravek KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML nemá dle účastníka řízení v Rumunsku publikovanou maximální cenu, což účastník řízení dokládá doložením kompletního obsahu databáze <http://www.ms.ro/organizare/directia-politica-medicamentului-si-a-dispozitivelor-medicale/#tab-id-7> platné ke dni 18. 7. 2022. Dále účastník řízení dokládá potvrzení rumunského ministerstva zdravotnictví ze dne 8. 5. 2020, ze kterého vyplývá, že

maximální ceny léčivých přípravků schválených v Rumunsku jsou uvedeny v databázi „Public Catalog“, kterou rumunské ministerstvo zdravotnictví zveřejňuje na webových stránkách. Bez dalšího však není zřejmý kontext předloženého potvrzení, a nelze tak vyvodit, že pro účely cenové reference v České republice nelze použít databázi <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/251961>, kterou rovněž publikuje rumunské ministerstvo zdravotnictví a která obsahuje maximální ceny humánních léčiv platných v Rumunsku, které mohou uvádět na trh držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků nebo jejich zástupci, distributoři a poskytovatelé zdravotnických služeb a které jsou předmětem smluvního vztahu s ministerstvem zdravotnictví, zdravotními pojišťovnami nebo bukureštským ředitelstvím veřejného zdraví (viz <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/251961>, Articolul 1). Žádné zákonné ustanovení neukládá Ústavu zjišťovat v Rumunsku cenu pouze z databáze „Public Catalog“ uváděné účastníkem řízení. Dále Ústav uvádí, že citace interní komunikace uvedená ve vyjádření účastníka řízení má charakter čestného prohlášení, které bez dalšího neprokazuje nesprávnost zjištění Ústavu.

Účastník řízení předloženými důkazy neprokázal neplatnost ceny léčivého přípravku KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML ve výši 11 486,09 RON zjištěné Ústavem ke dni 17. 10. 2022 v referenční rumunské databázi <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/251961> ani její rozdílnou výši, proto Ústav vyjádření účastníka řízení nezohlednil.

Dne 13. 12. 2022 Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení relevantních klinických a farmakoeconomických podkladů, k čemuž mu byla usnesením č. j. sukl273529/2022 stanovena lhůta 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 21. 12. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl280892/2022 podání žadatele, který žádá o přerušení správního řízení na dobu nezbytně nutnou pro předložení podkladů požadovaných Ústavem ve výzvě k součinnosti ze dne 13. 12. 2022, maximálně do 31. 1. 2023.

Dne 22. 12. 2022 vydal Ústav pod č. j. sukl281263/2022 usnesení, kterým vyhověl výše uvedené žádosti žadatele a předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne 25. 1. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl23497/2023 podání žadatele jako reakci na výzvu k součinnosti ze dne 13. 12. 2022 (částečně v režimu obchodního tajemství).

Ústav se k podání žadatele blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 26. 1. 2023 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 25. 1. 2023 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 17. 2. 2023 Ústav přistoupil k vydání první hodnotící zprávy (dále také „1. HZ“) č. j. sukl45376/2023, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl45386/2023. V předmětné 1. HZ Ústav navrhl v indikaci 1. linie léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního

karcinomu hlavy a krku, v souladu s ustanovením § 15 odst. 6 písm. d) a ustanovením § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, posuzovanému léčivému přípravku KEYTRUDA nepřiznat úhradu ze zdravotního pojištění, neboť nesplňoval podmínku účelné terapeutické intervence.

Dne 24. 2. 2023 Ústav obdržel podání žadatele (č. j. sukl53379/2023), ve kterém se žadatel vyjadřuje k 1. HZ a uvádí konkrétní odkaz na registr smluv, kde jsou smlouvy zajišťující nákladovou efektivitu léčivého přípravku KEYTRUDA, uzavřené s účastníky řízení Svaz a VZP, přičemž žadatel výslovně uvádí, že cena ze smluvního ujednání se vztahuje i na indikaci metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku, která je předmětem tohoto správního řízení.

Ústav k tomu uvádí, že výše uvedená podání žadatele ze dne 24. 2. 2023 vzal na vědomí a odkazuje na část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 6. 3. 2023 Ústav obdržel podání účastníka VZP (č. j. sukl61325/2023), ve kterém se účastník VZP vyjadřuje k části 1. HZ „Výsledky analýzy“ kde Ústav posoudil scénáře s komparátorem cisplatina +5-FU u populace pacientů s HNSCC mimo dutinu ústní, v nichž zohlednil reálné náklady na následnou léčbu nivolumabem, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti ze správního řízení vedeného pod sp. zn. SUKLS190182/2018. Účastník VZP k tomu uvádí, že náklady na nivolumab převzaté z tohoto řízení nejsou v současné době aktuální. Účastník VZP závěrem konstatuje, že reálné náklady na následnou léčbu jsou nižší než náklady zohledněné v kalkulaci nákladové efektivity provedené Ústavem.

Ústav vyjádření účastníka VZP ohledně existence smluvních ujednání uzavřených s účastníkem VZP na následnou léčbu nivolumabem, jejichž aktualizace nebyla Ústavu v předmětném správním řízení předložena, nebere v potaz. Nadto Ústav odkazuje na výsledky dekrementální analýzy zohledňující cenové ujednání na LP KEYTRUDA předložené dne 25. 1. 2023 v rámci obchodního tajemství (č. j. sukl23497/2023, dokument „OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ_Příloha CUA BIA.pdf“, str. 27, tabulka 19), na základě které lze ověřit, že náklady na nivolumab zásadně neovlivní nákladovou efektivitu hodnocené intervence.

Dne 17. 3. 2023 Ústav přistoupil k vydání 2. hodnotící zprávy (dále také „2. HZ“), č. j. sukl70938/2023, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl70940/2023 ze dne 17. 3. 2023. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne 30. 3. 2023 Ústav obdržel podání účastníka řízení VZP, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření se k 2. HZ.

Dne 30. 3. 2023 Ústav obdržel rovněž podání žadatele, ve kterém se vzdává práva na vyjádření se k 2. HZ a žádá o vydání rozhodnutí.

Ústav vzal výše uvedené vyjádření žadatele a účastníka VZP na vědomí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL. Dostupná z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. ATC/DDD Index. www.whocc.no [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (pembrolizumab). Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
3. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně. linkos.cz. O nádorech hlavy a krku. [Online] Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/o-nadorech-hlavy-a-krku/>
4. Zhoubné novotvary hlavy a krku, Modrá kniha České onkologické společnosti, platnost od 1. 3. 2023. Dostupné z: <http://www.linkos.cz>
5. NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Head and Neck Cancers, Version 1.2023, dostupné z: www.nccn.org
6. ESMO SCCHN Clinical practice guidelines. esmo.org. [Online] Dostupné z: <https://www.esmo.org/guidelines/head-and-neck-cancers/squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck>.
7. Parker C. et al., ESMO Guidelines Committee, HNSCC, dostupné z <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-195-1>
8. Vermorken J. B. et al., Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer, The new england journal of medicine, 2008, 359, dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802656>
9. Burntness et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2019, 394:1915–28.
10. Gatta G. et al.: EUROCARE Working Group: Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. Eur J Cancer. 2015 Oct;51(15):2130-2143. 27. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. Supplementary material – protocol. N Engl J Med 2017; 376:1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683Dash
11. Rozhodnutí žádosti o změně výše a podmínek úhrady LP KEYTRUDA, vedené pod sp. zn. SUKLS49920/2021, které nabylo právní moci dne 15. 9. 2021
12. EMA. <https://www.ema.europa.eu>. [Online] Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
13. Rozhodnutí o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku OPDIVO, sp. zn. SUKLS190182/2018, které nabylo právní moci dnem 7. 2. 2020
14. NICE, Final appraisal document, Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma, September, 2020
15. SMC, pembrolizumab, August 2020

16. Podklady pro stanovení výše úhrady založené do spisové dokumentace dne 21. 10. 2022 pod č. j. sukl231453/2022
17. Greil, R. et al. 915MO - Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S599-S628. 10.1016/annonc/annonc277. 2020.
18. Tahara, M. Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. ESMO 2022. 10 Sep 2022.
19. Weinberg and Gadgeel. Combination pembrolizumab plus chemotherapy: a new standard of care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer (Auckl). 2019 Jun 4;10:47-56. doi: 10.2147/LCTT.S176391.
20. Harrington KJ, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. J Clin Oncol. 2023 Feb 1;41(4):790-802. doi: 10.1200/JCO.21.02508. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219809.
21. Rozhodnutí o stanovení první dočasné úhrady LP KEYTRUDA, vedené pod sp. zn. SUKLS209443/2020, které nabylo právní moci dne 1. 6. 2021
22. Analytický report databáze VILP: přípravek KEYTRUDA (pembrolizumab), 27. 9. 2022
23. Panel odborníků ze dne 19. 9. 2022: Pembrolizumab v léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku - trvalá úhrada.
24. Ferris et al. Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use. Clin Cancer Res. 2019 Sep 1;25(17):5221-5230
25. Guntinas-Lichius O. et al: Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. Oral Oncol. 2014 Dec;50(12):1157-64.
26. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. Supplementary material – protocol. N Engl J Med 2017; 376:1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683Dash A.

Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 („programmed cell death-1“). Vazba PD-1 na ligand programované smrti 1 (PD-L1 nebo B7-H1) nebo PD-L2 (B7-DC) vede k potlačení proliferace a imunitní odpovědi T buněk. Aktivace signalizace PD-1/PD-L1 je hlavní mechanismus, kterým se nádory vyhýbají antigen-specifickým imunologickým odpovědím T-buněk. Pembrolizumab zvyšuje protinádorovou imunitní aktivitu prostřednictvím blokády vazby PD-1 na

PD-L1 a PD-L2¹. Pembrolizumab patří mezi tzv. inhibitory kontrolního bodu („check-point inhibitory“), přípravky moderní imunoterapie. (1)

Chemoterapie dále potencuje účinnost pembrolizumabu nejenom cytotoxickým efektem, ale zvyšuje expresi PD-L1 v nádorových buňkách a tím může působit jako senzibilizační činidlo k vyvolání zvýšené protinádorové aktivity PD-L1 a PD-1 antagonistické protilátky. (19)

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem správního řízení je žádost o stanovení trvalé úhrady léčivého přípravku KEYTRUDA v následující indikaci:

- monoterapie nebo kombinace 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 ≥ 1 .

Navržená indikace odpovídá registrované indikaci (včetně omezení exprese PD-L1 s CPS ≥ 1) (1).

Žadatel dále požaduje úpravu textu podmínek trvalé úhrady týkajícího se laboratorních parametrů pro indikaci uroteliálního karcinomu z původní hodnoty hladiny kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN na „*znění hladina kreatininu je menší nebo rovna 3x ULN*“.

Ve výše uvedené indikaci první linie metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího karcinomu hlavy a krku byla posuzovanému léčivému přípravku, jakožto vysoce inovativnímu (VILP), stanovena dočasná úhrada na 24 měsíců ve správním řízení sp. zn. SUKLS209443/2020 (21) (nabytí právní moci 1. 6. 2021).

Pro další trvale hrazené terapeutické indikace zahrnující nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) v monoterapii, neskvamózní NSCLC v kombinaci s pemetrexedem a platinou, skvamózní NSCLC v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem, metastatický maligní melanom, melanom stadia III s postižením lymfatických uzlin a metastazující uroteliální karcinom, Ústav úhradu zachovává s odkazem na hodnocení v předchozích správních řízeních.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Pojem nádory hlavy a krku se používá zejména pro nádory polykacího a dýchacího ústrojí, postihující rty, dutinu ústní, nos, vedlejší nosní dutiny, hltan, hrtan, slinné žlázy a místní lymfatickou tkáň, dále se v této oblasti setkáváme s kožními nádory, nádory v oblasti ucha, očníce a s nádory štítné žlázy. (3)

České republice patří celosvětově 26. místo ve výskytu nádorů této lokality. Nicméně celkově se incidence nádorů hlavy a krku zvyšuje velmi rychle, od roku 2010 do roku 2014 byl v ČR dle ročenky zaznamenán nárůst o 37,1 % a 48,3 % pacientů bylo zachyceno ve stadiu IV. Zvyšující se incidence u nádorů hlavy a krku souvisí zejména s rostoucí incidencí u mladých, dobře situovaných, HPV pozitivních pacientů v oblasti orofaryngu – nárůst od roku 1977 o 47,1 %. Dále je zaznamenána u této skupiny nádorů 12 % duplicitní malignita. (3)

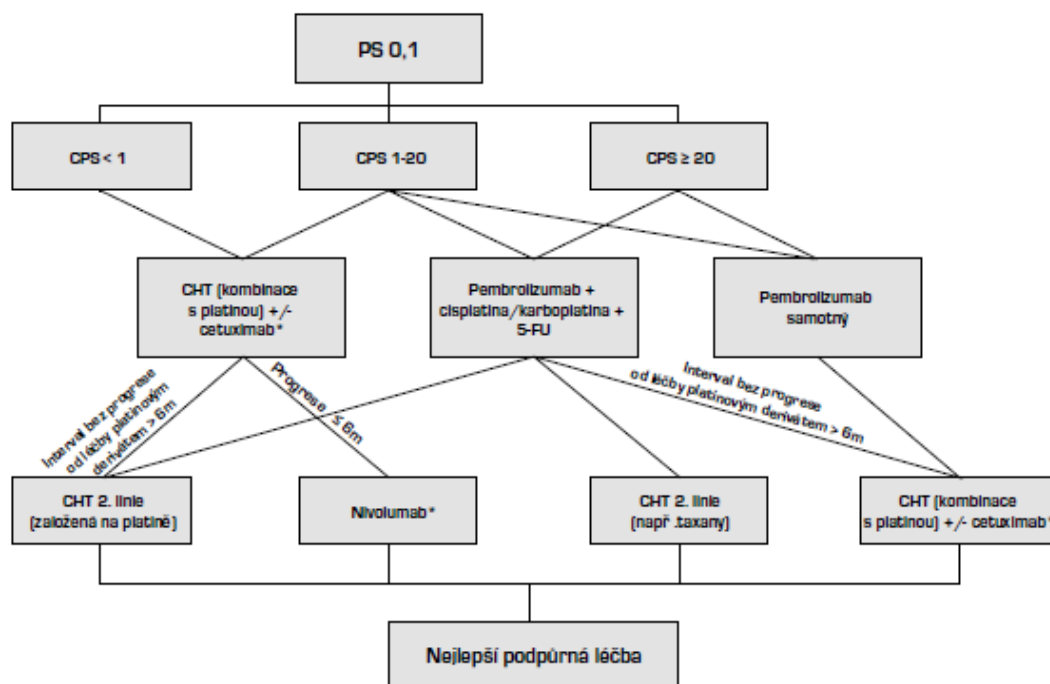
Modrá kniha (4)

V případě recidivujícího karcinomu uvádí česká doporučení jako možnost operační řešení (kurativní možnost), paliativní operační řešení, radioterapii nebo chemoradioterapii (kurativní možnost, pokud nebyla indikována v rámci primární léčby), paliativní chemoterapii, paliativní biochemoterapii a symptomatickou léčbu. Opětovné ozáření (kurativní nebo paliativní) má smysl, pokud je relativně malý rozsah recidivy, recidiva se objeví minimálně 12 měsíců po primární radioterapii, když není závažná pozdní toxicita po primární radioterapii. V případě metastatického onemocnění uvádí česká doporučení cílenou léčbu/chemoterapii, imunoterapii, operační řešení, radioterapii (např. stereotaktické ozáření solitární metastázy), paliativní zákroky a symptomatickou léčbu.

Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (4) uvádí, že studie KEYNOTE-048 prokázala efekt imunoterapie v léčbě metastatického onemocnění a vedla k úhradě pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií založenou na platině a fluoruracilu (5-FU) v první linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů s ECOG 0-1, a to v případě exprese PD-L1 s CPS ≥ 1 . V případě CPS ≤ 1 či kontraindikace imunoterapie je léčebnou alternativou režim studie EXTREME (kombinace cisplatina (nebo karboplatina) – 5-fluorouracil – cetuximab), jehož použití vede k prodloužení celkového přežití proti samostatné chemoterapii, (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce). Alternativou je režim TPEx (cisplatina + docetaxel + cetuximab), který má srovnatelnou účinnost s režimem EXTREME při lepší compliance a nižší toxicitě. Použití režimu s cetuximabem je v ČR hrazeno pouze u nádorů dutiny ústní. Pokud došlo k progresi nádoru během nebo do 6 měsíců po chemoterapii s platinovým derivátem pro metastatický/rekurentní skvamózní karcinom nebo po kombinované léčbě s platinovým derivátem (např. chemoradioterapii), je možné indikovat nivolumab v dávce 240 mg à 2 týdny. Randomizovaná studie fáze III CheckMate 141 prokázala účinnost nivolumabu ve druhé linii.

Při volbě režimu paliativní chemoterapie (monoterapie, kombinovaný režim) je nutné přihlédnout k celkovému stavu pacienta, vedlejším onemocněním, terapeutickému cíli i preferenci pacienta.

Obrázek 1: Léčebný režim - Rekurentní/metastatický skvamózní karcinom hlavy a krku dle Modré knihy (4)



NCCN (5)

V případě rekurentního, nebo perzistentního onemocnění (vyjma karcinomu nasofaryngu) uvádí postupy NCCN pro neresekovatelné pacienty jako preferované režimy první linie kombinaci pembrolizumabu s platinou a 5-FU a pembrolizumab v monoterapii. U pacientů s rekurentním, neresekabilním nebo metastatickým onemocněním je imunoterapie považována za preferovanou možnost první linie systémové léčby. Pembrolizumab v monoterapii lze považovat za preferovanou možnost pro pacienty s CPS ≥ 1 .

Další doporučené režimy jsou uvedeny v následující tabulce.

Obrázek 2: Doporučené režimy léčby pro rekurentní, neresekabilní nebo metastatický HNSCC dle NCCN (5)

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens (First- and Subsequent-Line)	Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)
First-Line^c <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU (category 1)^{c,30} Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥ 1)^{c,30} (category 1) Subsequent-Line (if not previously used) <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab³¹ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) Pembrolizumab³²⁻³⁴ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) 	Combination Regimens <ul style="list-style-type: none"> Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU³⁵ (category 1) Cisplatin/cetuximab³⁶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel³⁷ or paclitaxel³⁸ Cisplatin/5-FU^{38,39} Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab⁴⁰ Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab⁴¹ Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/docetaxel^{30,37} Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel (category 2B)^{30,38} Single Agents <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin^{36,42} Carboplatin⁴³ Paclitaxel⁴⁴ Docetaxel^{45,46} 5-FU⁴² Methotrexate^{39,47} Cetuximab^{48,49} Capecitabine⁵⁰ Afatinib⁵¹ (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> Squamous cell carcinoma <ul style="list-style-type: none"> Cetuximab/nivolumab⁵² Cetuximab/pembrolizumab (category 2B)⁵³ For select ethmoid/maxillary sinus cancers (ie, small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide¹⁴ Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B)¹⁵ Pembrolizumab (for MSI-H, dMMR, or TMB-H ≥ 10 mut/Mb tumors)⁵⁴ Cisplatin/pemetrexed (for PS 0-1) (category 2B)⁵⁵ Gemcitabine/paclitaxel (category 2B)⁵⁶

ESMO (6)

Standardem léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku nevhodného ke kurativní radioterapii nebo chirurgii s expresí PD-L1 je pembrolizumab v monoterapii [I, A; MCBS 4] a pembrolizumab v kombinaci s platinou/5-FU (I, A; MCBS 4).

Alternativně je u těchto pacientů možno zvážit režim platina/5-FU/cetuximab pokud je u pacienta kontraindikována imunoterapie a je schopen podstoupit chemoterapii (I, A; MCBS 3), případně methotrexát nebo taxan nebo cetuximab a/nebo BSC pokud je u pacienta kontraindikována imunoterapie a není schopen podstoupit chemoterapii (III, C).

Obrázek 3: schéma léčebných možností metastatického nebo neresekovatelného recidivujícího HNSCC dle ESMO guidelines (6)

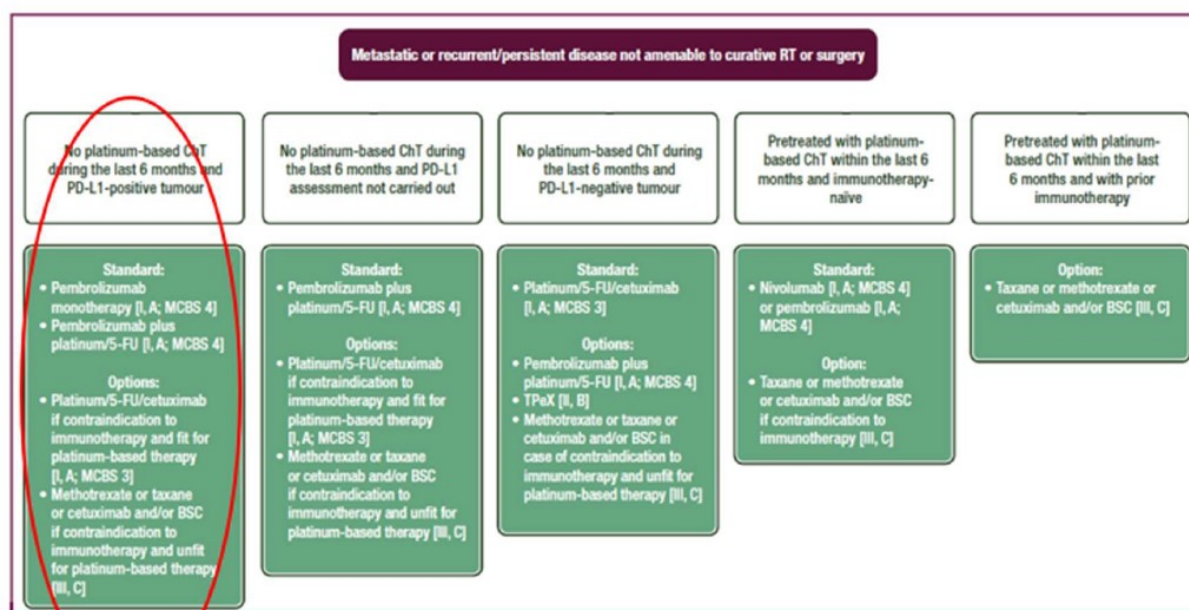


Figure 5. Management of recurrent and/or metastatic disease not amenable to curative RT or surgery.

5-FU, 5-fluorouracil; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; M, metastasis; N, node; PD-L1, programmed death-ligand 1; RT, radiotherapy; T, tumour; TPeX, cisplatin/docetaxel/cetuximab.

Identifikace relevantních komparátorů

Relevantním komparátorem posuzovaného přípravku je v navrhované indikaci podání léčivých látek v kombinaci: **cetuximab + platina + 5-FU (komparátor č. 1)**, která je hrazena u pacientů s nádory hlavy a krku s primární lokalizací nádoru uvnitř ústní dutiny. Dalším komparátorem je podání léčivých látek v kombinaci: **platina + 5-FU (komparátor č. 2)**, u pacientů s primární lokalizací nádoru mimo dutinu ústní.

Ústav dále uvádí, že cisplatina a 5-FU mohou být indikovány u předmětné skupiny pacientů i v monoterapii, nikoliv však cetuximab. Podle českých doporučení (4) není v navrhované indikaci neresekovatelný rekurentní nebo metastatický karcinom hlavy, krku (dutina ústní, orofarynx, larynx, hypofarynx) mono-chemoterapie preferovanou variantou, a není proto Ústavem považována za relevantní komparátor.

Dle Modré knihy je u primárně inoperabilních nádorů možné též využití indukční chemoterapie (docetaxel + cisplatina + 5-FU), nicméně jedná se pouze o vybrané případy, proto nelze tento režim mít za standard („indukční chemoterapie (ve vybraných případech)“) – navíc úhrada je (dle indikačního omezení docetaxelu) omezena jen na nádory laryngu či hypofaryngu. (4)

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost pembrolizumabu v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií byla v posuzované indikaci hodnocena v rámci předchozího správního řízení pro HNSCC sp. zn. SUKLS209443/2020 (21).

Klinická studie KEYNOTE-048 (9)

- kontrolovaná studie monoterapie a kombinované terapie u dosud neléčených pacientů s HNSCC s recidivujícím nebo metastazujícím onemocněním
- multicentrická, randomizovaná, otevřená studie s aktivním komparátorem u pacientů s histologicky potvrzeným metastazujícím nebo recidivujícím HNSCC ústní dutiny, hltanu nebo hrtanu, kteří dosud nebyli na recidivující nebo metastazující onemocnění systémově léčeni, a u nichž se mělo za to, že je lokální terapií nelze léčit.
- pacienti s nasofaryngeálním karcinomem, aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím během dvou let systémovou léčbu nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli do studie zařazeni.
- randomizace byla stratifikována podle nádorové exprese PD-L1 (TPS \geq 50 % nebo $<$ 50 %), HPV statutu (pozitivní nebo negativní) a výkonnostního stavu dle ECOG (0 vs. 1).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do jedné z následujících léčebných skupin:

- pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny
- pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny, karboplatina AUC 5 mg/ml/min každé 3 týdny nebo cisplatina 100 mg/m² každé 3 týdny a 5-FU 1 000 mg/m² /den 4 dny kontinuálně každé 3 týdny (maximálně 6 cyklů platiny a 5-FU)
- **cetuximab** 400 mg/m² nasycovací dávka, poté 250 mg/m² jednou týdně, **karboplatina** AUC 5 mg/ml/min každé 3 týdny nebo **cisplatina** 100 mg/m² každé 3 týdny a **5-FU** 1 000 mg/m²/den 4 dny kontinuálně každé 3 týdny (maximálně 6 cyklů platiny a 5-FU)

Z 882 pacientů ve studii KEYNOTE-048 mělo 754 (85 %) nádory s expresí PD-L1 s CPS \geq 1 dle hodnocení pomocí PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™.

Základní charakteristiky u hodnocených 754 pacientů zahrnovaly: medián věku 61 let (rozmezí: 20 až 94); 36 % ve věku 65 let nebo vyšším; 82 % muži; 74 % běloši a 19 % Asiaté; 61 % výkonnostní stav dle ECOG 1 a 77 % bývalí/současní kuřáci. Charakteristiky nemoci byly: 21 % HPV pozitivní a 95 % mělo onemocnění ve stadiu IV (stadium IVa 21 %, stadium IVb 6 % a stadium IVc 69 %).

Výsledky účinnosti u hodnocené populace pacientů s expresí PD-L1 CPS ≥ 1 (data cut off 02/2019) (1,12):

Primární parametr	Pembro n=257	Cetux – CHT n=255	Pembro + CHT n=242	Cetux – CHT n=235
OS*				
Medián v měs. (95 % CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
HR 95 % CI; p-hodnota	0,74 (0,61; 0,90); p = 0,00133		0,65 (0,53; 0,80); p= 0,00002	
PFS**				
Medián v měs. (95 % CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
HR 95 % CI; p-hodnota	1,13 (0,94; 1,36); p = 0,89580		0,84 (0,69; 1,02); p = 0,03697	

* Celkové přežití definované jako doba od randomizace do smrti z jakékoliv příčiny

** Přežití bez progresu definované jako doba od randomizace do radiologické progresu onemocnění nebo smrti (hodnoceno BICR podle RECIST 1.1)

Absence přínosu pro medián PFS za současného (statisticky i klinicky) významného přínosu pro medián celkového přežití OS souvisí s povahou posuzované imunoterapie, pro kterou je charakteristický fenomén pseudoprogrese po zahájení terapie a „opožděný nástup“ přínosu oproti chemoterapii, což ve studii KEYNOTE-048 názorně charakterizují K-M křivky PFS i OS.

Bezpečnost:

Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší se vyskytovaly v zastoupení 17 % (51/300), 72 % (198/276) a 69 % (199/287) ve skupině léčené pembrolizumabem v monoterapii, v kombinaci s chemoterapií, respektive ve skupině pacientů léčených cetuximabem v kombinaci s chemoterapií. Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby ve studii se vyskytly u 12 % (36/300), 33 % (90/276) a 28 % (79/287) pacientů v příslušných skupinách. Mezi nejčastější nežádoucí účinky monoterapie pembrolizumabu patřily únava a anémie, pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií byl oproti kombinaci cetuximab + chemoterapie spojen s vyšším rizikem výskytu anémie (58 % vs. 47 %), hypotyreózy (16 % vs. 6 %) a kašle (19 % vs. 13 %).

Žadatel předložil dále aktualizovaná data ve formě posteru ze studie KEYNOTE-048 prezentovaná na kongresu ESMO Virtual Congress 2020 (17) potvrzující statisticky signifikantní vliv pembrolizumabu na prodloužení přežití, medián follow-up (k 03/2020) byl 46,2 měsíce pro pembrolizumab v monoterapii a 45,6 měsíce pro pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Data pro subpopulace dle lokalizace tumoru (v dutině ústní vs. mimo dutinu ústní) nebyla prezentována. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3-5 související s léčbou: 17,0 % pro pembro, 71,7 % pro pembro+C a 69,3 % pro E.

Tabulka 1: Výsledky studie KEYNOTE-048, medián follow-up 46 měsíců (18)

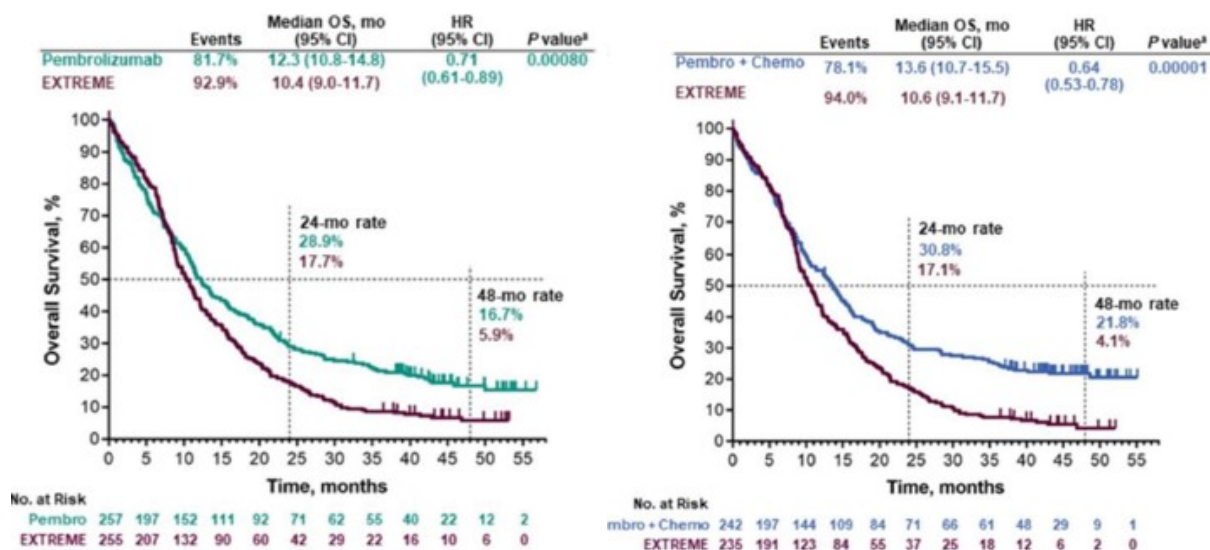
	P vs E		P vs E		P+C vs E		P+C vs E	
	P		E		P+C		E	
CPS ≥ 20 , n	133		122		126		110	
Med OS, mo	14.9		10.8		14.7		11.1	
HR (95% CI)	0.61 (0.46-0.81)		–		0.62 (0.46-0.84)		–	
P*	0.00034		–		0.00082		–	
Med PFS, mo	3.4		5.3		5.8		5.3	
ORR, %	23.3		36.1		43.7		38.2	
Med DOR, mo	23.4		4.2		7.0		4.2	
CPS ≥ 1 , n	257		255		242		235	
Med OS, mo	12.3		10.4		13.6		10.6	
HR (95% CI)	0.74 (0.61-0.89)		–		0.64 (0.53-0.78)		–	
P*	0.00080		–		0.00001		–	
Med, PFS, mo	3.2		5.0		5.1		5.0	
ORR, %	19.1		34.9		37.2		35.7	
Med DOR, mo	24.8		4.5		6.7		4.3	
Total, n	301		300		281		278	
Med OS, mo	11.5		10.7		13.0		10.7	
HR (95% CI)	0.81 (0.68-0.97)		–		0.71 (0.59-0.85)		–	
P*	0.00994		–		0.00008		–	
Med, PFS, mo	2.3		5.3		4.9		5.3	
ORR, %2	16.9		36.0		36.3		36.3	
Med DOR, mo	23.4		4.5		6.7		4.3	

*Nominal values; not adjusted for multiplicity. P, pembrolizumab.

Z výsledků je patrné, že ve skupině pacientů s expresí PD-L1 CPS ≥ 1 bylo v rameni monoterapie pembrolizumabem dosaženo mediánu přežití 12,3 měsíce vs. 10,4 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,74), v rameni pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií bylo dosaženo mediánu 13,6 měsíce vs. 10,6 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,64).

Jak je patrné z Obrázku 4 níže, 48. měsíčního přežití bylo dosaženo u 16,7 % vs. 5,9 % pacientů v rameni monoterapie pembrolizumabem respektive kontrolním rameni a 21,8 % vs. 4,1 % pacientů v rameni kombinace pembrolizumabu s chemoterapií, resp. kontrolním rameni.

Obrázek 4: Výsledky studie KEYNOTE-048, medián follow-up 46 měsíců – celkové přežití u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 (20)



Žadatel dále předložil výsledky 5letého sledování ve formě posteru ze studie KEYNOTE-048 prezentované na kongresu ESMO 2022. (18) Medián sledování (k 02/2022) byl 69,2 měsíců (rozmezí 61,2–81,6 měsíců) pro pembrolizumab vs režim EXTREME a 68,6 měsíců (rozmezí 61,2–82,1 měsíců) pro pembrolizumab + chemoterapie vs režim EXTREME. **Míra 5letého OS pro pembrolizumab vs. režim EXTREME** byla 19,9 % vs. 7,4 % u CPS ≥ 20 , **15,4 % vs. 5,5 %** u CPS ≥ 1 a 14,4 % vs. 6,5 % v celkové populaci. **Míra 5letého OS u pembrolizumabu + chemoterapie vs. režim EXTREME** byla 23,9 % vs. 6,4 % u CPS ≥ 20 , **18,2 % vs. 4,3 %** u CPS ≥ 1 a 16,0 % vs. 5,2 % v celkové populaci.

Tabulka 2: Výsledky pětiletého přežití studie KEYNOTE 048 (18)

	P vs E (P)	P vs E (E)	P + C vs E (P)	P + C vs E (E)
n	257	255	242	235
5 yr OS, %	15,4	5,5	18,2	4,3
5 yr PFS, %	6,0	2,0	6,3	1,0
ORR %	19,1	34,9	38,0	35,7
DOR, median (month)	23,4 (1,5+-75,5+)	4,5 (1,2+-73,9+)	6,7 (1,6+-73,8+)	4,3 (1,2+-66,5+)

Výskyt závažných nežádoucích účinků stupně 3-5 související s léčbou byl 17,0 % pro pembrolizumab, 71,7 % pro pembrolizumab + chemoterapie a 69,3 % pro režim EXTREME.

K tomu Ústav uvádí, že data pro jednotlivé subpopulace dle lokalizace tumoru (v dutině ústní vs. mimo dutinu ústní) nebyla prezentována. Žadatel však na výzvu k součinnosti Ústavu ze dne 13. 12. 2022 předložil srovnání účinnosti (celkové přežití, přežití bez progresu a doba na léčbě) na základě dodatečně provedené analýzy podskupin odděleně pro podskupiny pacientů s lokalizací tumoru v dutině ústní vs. mimo dutinu ústní pro účely hodnocení farmakoekonomických analýz v rámci režimu obchodního tajemství. Ústav tento postup akceptuje.

Míra klinického přínosu pembrolizumabu v posuzované indikaci dle ESMO: 4 (vysoký klinický přínos) (7).

Síťová-metaanalýza (NMA)

Podkladová studie KEYNOTE-048 zahrnovala 69 % pacientů s primární lokalizací nádoru mimo dutinu ústní. Pro tuto skupinu pacientů není cetuximab v kombinaci s chemoterapií (platina + 5-FU) v klinické praxi obvykle užívanou a v současné době v ČR hrazenou léčebnou alternativou.

Žadatel v rámci Strukturovaného podání podrobně komentoval nepřímé srovnání pembrolizumabu (v monoterapii/kombinaci) vs samotná chemoterapie (platina + 5-FU) předložené v rámci předchozího správního řízení sp. zn. SUKLS209443/2020 (21). NMA bylo však provedeno pro celou PD-L1 pozitivní populaci s CPS ≥ 1 , nikoliv separátně pro podskupinu pacientů s lokalizací nádorů mimo dutinu ústní.

Randomizace v rámci studie KEYNOTE-048 nebyla stratifikována podle primární lokalizace nádoru. Při srovnání obou podskupin (nádory vně/uvnitř dutiny ústní) by byla randomizace narušena. Výsledky daného srovnání jsou velmi nejisté a je třeba je interpretovat s opatrností (podskupina s nádory uvnitř dutiny ústní zastoupena 31 % v podkladové studii).

Ústav i s přihlédnutím k vyšší míře nejistoty vyplývající ze samotné NMA (malý počet pacientů v jednotlivých studiích, většina zařazených studií je starších než 10 let, populace zahrnuté ve studiích jsou odlišné, než populace zahrnutá v KEYNOTE-048) a nejistoty plynoucí z dodatečné analýzy podskupin studie (nádory vně/uvnitř dutiny ústní) akceptuje postup, kdy se účinnost komparátoru platina+5-FU srovná s účinností komparátoru cetuximab+platina+5-FU ve studii. Obdobný postup byl s přijetím určité míry nejistoty akceptován i britskou agenturou NICE (14).

Hodnocení zahraničních autorit:

Britská agentura NICE (14) doporučila úhradu pembrolizumabu u pacientů s HNSCC, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 za podmínky, že bude podáván pouze v monoterapii po dobu 2 let nebo do progresu onemocnění, a pokud držitel registrace poskytne dohodnutou slevu.

Skotská agentura SMC (15) doporučila úhradu pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a 5-FU v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího HNSCC u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Léčba pembrolizumabem je omezena na dobu dvou let.

K tomuto Ústav uvádí, že posouzení zahraničních autorit nejsou závazná a jsou uváděna pouze pro informaci.

Závěr:

Na základě podkladové studie KEYNOTE-48 (včetně 2 interim analýz, prodloužené sledování po dobu 5 let) bylo prokázáno, že pembrolizumab v monoterapii nebo kombinaci s cisplatinou (nebo karboplatinou) a 5-FU podávaný v první linii léčby prodlužuje celkové přežití u dospělých pacientů s metastazujícím nebo neresekovatelným recidivujícím HNSCC, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ve srovnání s léčbou cetuximabem v kombinaci s chemoterapií.

V rámci léčby první linie pacientů s metastatickým nebo rekurentním HNSCC vykazuje pembrolizumab v monoterapii ve srovnání s cetuximabem v kombinaci s chemoterapií akceptovatelný bezpečnostní profil. Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií vykazuje horší snášenlivost léčby než v případě monoterapie, avšak bezpečnostní profil je obdobný jako pro cetuximab v kombinaci s chemoterapií, a tudíž akceptovatelný.

Ústav tak považuje klinickou účinnost a bezpečnost pembrolizumabu v posuzované indikaci za prokázanou.

Údaje z klinické praxe

Data o pacientech léčených LP KEYTRUDA v režimu dočasné úhrady jsou v současné době shromažďována v registru databáze VILP: přípravek Keytruda (pembrolizumab). (22)

K 8. 9. 2022 registr zahrnoval údaje celkem u 72 pacientů. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 61 pacientů odpovídajících navrhovaným podmínkám úhrady, z toho 18 pacientů (30 %) bylo léčeno pembrolizumabem v monoterapii a 43 pacientů (70 %) bylo léčeno pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií platinou a 5-FU. Lokalizace nádoru v dutině ústní byla u 22 z 61 pacientů (tj. 36 % pacientů), u pacientů léčených kombinací se jednalo o 18 ze 43 (tj. 42 %) pacientů.

Ze skupiny na monoterapii pembrolizumabem zemřeli 2 pacienti (11,1 %). Ze skupiny kombinované léčby pembrolizumabem zemřelo 6 pacientů (14,0 %). Celková pravděpodobnost přežití v 6 měsících činila 85,7 % (95% CI: 63,3-100,0), resp. 92,6 % (95% CI: 82,7-100,0). Medián celkového přežití definovaného jako čas

od zahájení terapie do úmrtí nebyl dosažen ani v jedné z hodnocených skupin, neboť se jednalo o krátkou dobu sledování (medián sledování od data zahájení léčby byl 3,5 měsíců, resp. 5,3 měsíců).

Medián PFS ve skupině monoterapie pembrolizumabem činil 4,5 měsíců (95% CI:3,0-NA), resp. 7,7 měsíců (95% CI:5,5-NA) ve skupině kombinované léčby pembrolizumabem. Progrese nebo úmrtí bylo zaznamenáno u 8 pacientů (44,4 %) na monoterapii, resp. u 13 pacientů (30,2 %) léčených kombinační léčbou. Celková pravděpodobnost přežití bez progrese v 6 měsících činila 40,3 % (95 CI: 18,8-86,7), resp. 61,2 % (95% CI: 44,1-84,9) v jednotlivých skupinách.

V případě léčby v monoterapii bylo dosaženo parciální léčebné odpovědi (PR) u 3 (16,7 %) pacientů. V případě léčby v kombinaci s chemoterapií jeden (2,3 %) pacient dosáhl kompletní remise a dalších 15 (34,9 %) dosáhlo PR. Podíl pacientů s dosaženou léčebnou odpovědí alespoň PR byl 16,7 % (95% CI: 3,5-41,4) u monoterapie a 37,2 % (95%CI: 23,0-53,3) u kombinace s chemoterapií.

Délka trvání léčebné odpovědi (DOR) byla hodnocena pro 15 pacientů léčených v kombinaci s chemoterapií, u kterých bylo v registru vyplněno datum dosažení alespoň PR. Medián DOR byl stanoven na 7,9 měsíců (95% CI: 5,3–NA).

Nežádoucí příhody se vyskytly u 7 (16,3 %) pacientů léčených pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií. U pacientů léčených pembrolizumabem v monoterapii nebyla žádná nežádoucí příhoda hlášena.

K tomu Ústav uvádí, že s ohledem na výše uvedené nelze na základě údajů z klinické praxe v České republice činit jednoznačné závěry, neboť data týkající se celkového přežití na pembrolizumabu u pacientů s karcinomem hlavy a krku jsou nezralá.

Dle názoru panelu expertů (23) se v současné klinické praxi v souladu s registrační studií (9) selektuje skupina pacientů s dlouhodobou odpovědí na léčbu LP KEYTRUDA, přičemž je pozorována dobrá tolerabilita léčebných režimů s pembrolizumabem. Žádné nové bezpečnostní signály v reálné klinické praxi nebyly pozorovány, profil nežádoucích účinků je očekávaný na základě zkušeností z jiných diagnóz i v souladu s bezpečnostním profilem popsáním v registrační studii KEYNOTE-048.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací.

Jistou limitací klinických podkladů (studie KEYNOTE-48) (9) je její nezaslepený design (pacienti si byli vědomi své terapie a v některých subjektivně hodnocených parametrech – zejména v hodnocení kvality života tak není vyloučeno jisté zkreslení výsledků). Na druhé straně, primární sledovaný parametr – celkové přežití, které je hlavní „hnací silou“ popsaného významného přínosu posuzované intervence, je parametrem objektivním, a proto se nepředpokládá jeho ovlivnění nezaslepeným designem studie.

Posouzení inovativnosti

S ohledem na skutečnost, že žadatel nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba maligního melanomu.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky pembrolizumab, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)

Návrh žadatele

9,5238 mg

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky pembrolizumab byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) a § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC. (1)

ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (2)	Doporučené dávkování dle SmPC (1)
pembrolizumab	L01FF02	9,5238 mg	cyklicky	-	200 mg á 3 týdny

Definovaná denní dávka pembrolizumabu dle Světové zdravotnické organizace (WHO) nebyla stanovena. (2)

Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA dle SmPC (1) u dospělých pacientů je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

Dávkování v doporučených postupech Modrá kniha (4) vychází z dávkování dle SmPC. (1)

Výše ODTD je vypočítaná dle vzorce $200 \text{ (mg)} / 21 \text{ (dní)} = 9,5238 \text{ mg}$.

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje ODTD ve výši 9,5238 mg, frekvence dávkování cyklicky (200 mg každé 3 týdny).

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb., nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka pembrolizumab je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 117 (cytostatika - monoklonální protilátky) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Stanovení, resp. změna maximální ceny není předmětem řízení.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML a je ve výši 5142,4234 Kč za ODTD.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2022 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku pembrolizumab i pro síly mimo interval, protože jde o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2022.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
pembrolizumab	9,5238 mg	KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	53995,50000000 Kč	10,50001050	Maďarsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – pembrolizumab (ODTD 9,5238 mg)

Frekvence dávkování: 200 mg 1x za 3 týdny

Interval: od 100 mg do 400 mg

9,5238 mg (ODTD)	5142,4234 Kč (53995,50000000 Kč/10,50001050)
200 mg (výchozí pro ODTD)	107990,9994 Kč (5142,4234 Kč/9,5238*200)
100 mg	53995,4997 Kč (107990,9994 Kč/200*100)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval (100 mg), jelikož se jedná parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 7,79 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Rumunsku a Německu.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka pembrolizumab je zařazena do skupiny číslo 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika - monoklonální protilátky).

Úhrada za balení posuzovaného přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Informativní přepočítání na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	61 310,51	53 995,50	61 526,75

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „ $UHR_{LP} = [JUHR_{LP} \times sazba + NÁPOČET / (počet\ ODTD\ v\ balení\ ref.\ LP / počet\ ODTD\ v\ balení\ LP)] \times DPH$ “ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 25. 1. 2023 Ústav vložil do spisu odpověď žadatele (č. j. sukl23497/2023, včetně obchodního tajemství) na výzvu k součinnosti (č. j. sukl273529/2022). Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktuálním farmakoekonomickým podkladům.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku KEYTRUDA (pembrolizumab) v monoterapii a v kombinaci s platinou a fluoruracilem (5-FU) ve srovnání s komparátorovými režimy cetuximab + cisplatina + fluorouracil a cisplatina + fluorouracil v 1. linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (*head and neck squamous cell carcinoma* - HNSCC) u populace dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s $CPS \geq 1$ byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY). Použit byl *partitioned survival* model, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie KEYNOTE-048 (data cut off srpen 2022). Účinnost za horizontem klinické studie byla modelována pomocí KM křivky a od 115. týdne pomocí exponenciální (HNSCC v oblasti dutiny ústní) a log-normální (HNSCC mimo dutinu ústní) funkce pro OS u

pembrolizumabu v monoterapii i v kombinaci. Pro modelaci PFS byla použita KM křivka a od 60. dne extrapolace pomocí lognormální funkce pro pembrolizumab a exponenciální pro chemoterapii (HNSCC v oblasti dutiny ústní), resp. log-normální a Weibullová (HNSCC mimo dutinu ústní) u pembrolizumabu v monoterapii. U pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií zvolil žadatel pro extrapolaci PFS od 60. týdne funkci Weibullovu (hodnocená intervence) a exponenciální pro komparátor (HNSCC v oblasti dutiny ústní), resp. log-normální a exponenciální (HNSCC mimo dutinu ústní). Doba na léčbě (ToT) byla odvozena přímo z podkladové studie (bez extrapolace), jelikož délka sledování přesáhla možnou délku podávání. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie KEYNOTE-048, Burntness et al., 2019 (9) a Checkmate 1414, Ferris et al., 2019 (24), kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoeconomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 3.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring, náklady ve stavu bez progresu a po progresu, náklady na další linie léčby, náklady spojené s koncem života a náklady na PD-L1 testování. Zdrojem pro určení nákladů byla aktuální platná legislativa a Seznam cen a úhrad. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 61 526,75 Kč (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představeném základním scénáři pro pembrolizumab v monoterapii hodnota ICER činila 2 093 371 Kč/QALY pro HNSCC v oblasti dutiny ústní (ve srovnání s komparátorem cetuximab + cisplatina + 5-FU) a 1 181 972 Kč/QALY pro HNSCC mimo dutinu ústní (ve srovnání s komparátorem cisplatina + 5-FU). Pro režim pembrolizumab + platina + 5-FU činila hodnota ICER 1 469 335 Kč/QALY pro HNSCC v oblasti dutiny ústní a 1 076 307 Kč/QALY pro HNSCC mimo dutinu ústní. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Údaje o účinnosti

Pro podskupinu pacientů s lokalizací nádoru mimo dutinu ústní byla zohledněna účinnostní data z ramene cetuximab + platina + 5-FU u subpopulace s lokalizací nádoru mimo dutinu ústní ze studie KEYNOTE-048, data cut-off srpen 2022. Pro podskupinu pacientů s lokalizací nádoru v dutině ústní žadatel uvažoval účinnost komparátoru platina+5-FU srovnatelnou s účinností komparátoru cetuximab+platina+5-FU ve studii KEYNOTE-048. Tento postup se jeví v souladu s výsledky studie EXTREME, ve které byly přínosy režimu cetuximab+cisplatina+5-FU ve srovnání s režimem cisplatina+5-FU vyšší pouze u podskupiny pacientů s HNSCC v oblasti dutiny ústní. Uvedený postup může nadhodnocovat přínosy režimu cisplatina+5-FU, z důvodu nedostupnosti jiných vhodných důkazů jej však Ústav akceptuje. V podkladové studii bylo po progresu možné podávat PD-L1 terapii, k očistění cross-over efektu byla použita metoda two-stage. V případě ramene komparátoru s nivolumabem v následné léčbě adjustace aplikována nebyla.

Extrapolace dat

Pro extrapolaci jednotlivých parametrů použil žadatel „piecewise“ metodu, tj. kombinace podkladové KM křivky a následné extrapolace pomocí vhodně zvolené funkce. V jednotlivých scénářích byly pro OS i PFS zvolené funkce dle nejlepšího statistického a vizuálního fitu. Odlišné metody extrapolace testoval žadatel v analýze senzitivity. Změna metody extrapolace OS nemá zásadní vliv na výsledky analýzy (resp. dochází k jejich zlepšení), vyjma použití Weibullový extrapolace ve scénáři pro pembrolizumab v monoterapii v HNSCC v dutině ústní, kdy dochází k významnějšímu navýšení ICER. Weibullova extrapolace nicméně nemá dobrý statistický fit pro hodnocenou intervenci a ukazuje nižší pravděpodobnost úmrtí v rameni komparátoru, tento scénář tedy Ústav nepovažuje za realistický.

V případě extrapolace PFS zvolil žadatel odlišné funkce pro hodnocenou intervenci a komparátor, vzhledem k odlišným výsledkům statistického hodnocení i vizuální přilnavosti ke KM křivkám. Odlišný průběh křivek je možné vysvětlit i odlišným mechanismem účinku jednotlivých intervencí. Ústav tento postup akceptuje. Odlišné metody extrapolace testoval žadatel v analýze senzitivity, přičemž změna metody nemá zásadní vliv na výsledky analýzy.

Externí validace

Žadatel provedl srovnání výsledků modelace (medián OS, 5 let a 10 let) v jednotlivých podskupinách s dlouhodobými daty z evropských registrů (Guntinas-Lichius et al., 2014 (25), Gatta et al., 2015 (10)). Toto srovnání je zatížené určitou mírou nejistoty, vzhledem k tomu, že celkové přežití je ovlivněno řadou faktorů (lokalizace, stádium, chirurgická léčba, systémová léčba). V aktualizované analýze zároveň žadatel modeloval OS dle pětiletých dat z podkladové studie KEYNOTE-048, data cut-off srpen 2022. Nejistotu spojenou s modelací dlouhodobých dat tak považuje Ústav za dostatečně vypořádanou.

Komparátor

Žadatel v základním scénáři použil jako komparátor pouze cisplatinu (100 % pacientů). V analýze scénářů prezentuje žadatel výsledek při 100% zastoupení karboplatiny. V obou variantách byly uplatněny stejné parametry účinnosti a pouze rozdílné vstupující náklady na příslušný platinový derivát. Ústav tento postup akceptuje. Z analýzy senzitivity vyplývá, že typ platinového derivátu nemá zásadní vliv na výsledek analýzy.

Náklady

U části pacientů nepředléčených cetuximabem je v následné léčbě uvažováno podání nivolumabu. Co se týče nivolumabu, je z úřední činnosti Ústavu známo, že v průběhu správného řízení pro LP OPDIVO (nivolumab), sp. zn. SUKLS190182/2018 (13) došlo k uzavření cenového ujednání s plátcem zdravotní péče, kterým je zajištěno snížení nákladů na předmětný léčivý přípravek z veřejného zdravotního pojištění na úroveň akceptovatelnou pro plátce. Uvažované náklady v základních scénářích s komparátorem platina + 5-FU proto Ústav nepovažuje za relevantní.

Žadatel předložil alternativní scénáře s modelací změny nákladů na nivolumab (pro HNSCC mimo dutinu ústní) v rozsahu 100-0 % s postupným dekrementem 10 %. Ústav předložené scénáře posoudil ve vztahu k nákladům na komparátor známým z úřední činnosti.

Výsledky analýzy

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

a) Pembrolizumab v monoterapii

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Pembrolizumab mono (dutina ústní)	1 150 681 Kč	1,15	-	-	-
Pembrolizumab mono (mimo dutinu ústní)	1 421 829 Kč	1,94			
Cetuximab+ciplatina+5-FU (dutina ústní)	707 374 Kč	0,94	443 307 Kč	0,21	2 093 371
Ciplatina+5-FU (mimo dutinu ústní)	350 314 Kč	1,04	1 071 515 Kč	0,91	1 181 972

b) Pembrolizumab + platina + 5-FU

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Pembrolizumab+platina+5-FU (dutina ústní)	1 526 702 Kč	1,37	-	-	-
Pembrolizumab+platina+5-FU (mimo dutinu ústní)	1 613 720 Kč	2,13			
Cetuximab+ciplatina+5-FU (dutina ústní)	739 608 Kč	0,84	787 094 Kč	0,54	1 469 335
Ciplatina+5-FU (mimo dutinu ústní)	349 834 Kč	0,96	1 263 886 Kč	1,17	1 076 307

Ústav posoudil scénáře s komparátorem cisplatina + 5-FU (HNSCC mimo dutinu ústní), ve kterých zohlednil reálné náklady na následnou léčbu nivolumabem ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS190182/2018 (13). Tyto scénáře ukazují, že pembrolizumab v monoterapii není ve srovnání s komparátorem nákladově efektivní. Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je oproti komparátoru nákladově efektivní.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním. **Výsledek těchto scénářů leží pod hodnotou 1,2 milionů Kč/QALY (u scénářů pro HNSCC Ústav zohlednil i snížené náklady na nivolumab).** Scénáře jsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek u pembrolizumabu v monoterapii u HNSCC v dutině ústní povrch těla (ICER v rozmezí 1 296 733 - 2 890 009 Kč/QALY), míra diskontace (ICER 1 573 861 - 2 518 869 Kč/QALY), věk (ICER 2 003 244 – 2 703 093 Kč/QALY), obdobně u pembrolizumabu + CHT. U pembrolizumabu mono u HNSCC mimo dutinu ústní je to zejména míra diskontace a věk, obdobně u pembrolizumabu + CHT. K výraznému zvýšení ICER ve všech scénářích vede rovněž zkrácení časového horizontu.

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností přibližně 20 % (pembrolizumab mono u HNSCC v dutině ústní) až 60 % (pembrolizumab + CHT u HNSCC mimo dutinu ústní).

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující posouzení předložené analýzy nákladové efektivity.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku KEYTRUDA v monoterapii ve srovnání s komparátorem cetuximab+cisplatina+5-FU u populace dospělých pacientů s HNSCC v oblasti dutiny ústní ukazuje ICER ve výši 2 093 371 Kč/QALY. Ve srovnání s režimem cisplatina+5-FU u populace pacientů s HNSCC mimo dutinu ústní ukazuje ICER ve výši 1 181 972 Kč/QALY. Uvedený scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož náklady na následnou léčbu nivolumabem jsou ovlivněny existencí cenového ujednání.

Ústav posoudil scénář, ve kterém zohlednil náklady na následnou léčbu nivolumabem ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS190182/2018. Tento scénář ukazuje, že hodnocená intervence v monoterapii není ve srovnání s komparátorem cisplatina + 5-FU nákladově efektivní.

Na základě výše uvedeného pembrolizumab v monoterapii nelze v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Pro kombinaci KEYTRUDA + platina + 5-FU je výše ICER 1 469 335 Kč/QALY ve srovnání s režimem cetuximab+cisplatina+5-FU (HNSCC v oblasti dutiny ústní). Léčivý přípravek nelze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Pro kombinaci KEYTRUDA + platina + 5-FU je výše ICER 1 076 307 Kč/QALY ve srovnání s režimem cisplatina+5-FU (HNSCC mimo dutinu ústní). Uvedený scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož náklady na následnou léčbu nivolumabem jsou ovlivněny existencí cenového ujednání.

Ústav posoudil scénář, ve kterém zohlednil náklady na následnou léčbu nivolumabem ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS190182/2018. Tento scénář ukazuje, že hodnocená intervence je ve srovnání s komparátorem cisplatina+5-FU nákladově efektivní.

Při zohlednění žadatelem navrženého cenového ujednání a reálných nákladů na následnou léčbu lze hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní v celém rozsahu navrženého indikačního omezení, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity vzhledem k tomu, že Ústavu byly dne 24. 2. 2023 (č.j. sukl53379/2023) předloženy předmětné smlouvy.

K srovnání poměrů nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správní řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav našel mezi těmito hrazenými postupy takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů lze považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnocené intervence v rozsahu posuzované indikace. Přehled analyzovaných terapeutických postupů a jejich poměrů nákladů a přínosů pro účely tohoto srovnání je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA ve srovnání s komparátorem mix chemoterapeutických režimů (cetuximab + cisplatina + 5-FU, cisplatina + 5-FU) v 1. linii léčby HNSCC u populace dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS \geq 1. Velikost cílové populace byla na základě dat z databáze SVOD a expertního panelu odhadnuta na 175 pacientů ročně a penetrance na trh představovala 60 až 90 %, což odpovídá celkem 105 až 158 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii, administraci, testování PD-L1 a následnou léčbu. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 61 526,75 Kč (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 91 502 919 až 175 946 284 Kč v prvních pěti letech. Celkové farmaceutické náklady na léčbu 1 pacienta léčeného přípravkem KEYTRUDA odpovídaly 1 309 197 Kč, léčeného režimem KEYTRUDA + cisplatina + 5-FU 1 473 731 Kč, léčeného režimem cetuximab + platina + 5-FU 596 590 Kč a léčeného režimem cisplatina + 5-FU pak 6 531 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

V základním scénáři uvažoval žadatel podíl 15 % pacientů s režimem cetuximab + platina + 5-FU a 85 % pacientů s režimem platina + 5-FU dle odhadu v předchozím správním řízení sp. zn. SUKLS209443/2020.

V analýze senzitivity bylo testováno nastavení podílu pacientů léčených režimem cetuximab + platina + 5-FU podle zastoupení nádorů ústní dutiny mezi nádory hlavy a krku podle údajů z databáze SVOD pro rok 2020 tj. celkem 42 % pacientů. Dle výstupu z registru VILP byl podíl pacientů s nádory dutiny ústní 22,2 % u pacientů léčených pembrolizumabem v monoterapii a 41,9 % u pacientů léčených kombinací pembrolizumab + chemoterapie, přičemž 70 % bylo léčených kombinací pembrolizumabu a chemoterapie. Předpokládaný podíl pacientů s nádorem dutiny ústní tak bude vyšší. Vzhledem k vyšším nákladům režimu cetuximab+platina+5-FU tak lze nastavení základního scénáře považovat za konzervativní.

Náklady

Žadatelem uvažované náklady vycházejí z analýzy nákladové efektivity. Vzhledem k tomu, že pro pacienty s lokalizací nádoru v dutině ústní a mimo dutinu ústní byly provedeny separátní modelace, liší se mírně náklady mezi těmito populacemi (především z důvodu odlišné doby na léčbě). Pro modelaci dopadu na rozpočet proto žadatel použil vážený průměr nákladů na jednotlivé režimy. Ústav tento postup akceptuje.

U části pacientů nepředléčených cetuximabem je v následné léčbě uvažováno podání nivolumabu. Co se týče nivolumabu, je z úřední činnosti Ústavu známo, že v průběhu správního řízení pro LP OPDIVO (nivolumab), sp. zn. SUKLS190182/2018 (13) došlo k uzavření cenového ujednání s plátcí zdravotní péče, kterým je zajištěno snížení nákladů na předmětný léčivý přípravek z veřejného zdravotního pojištění na úroveň akceptovatelnou pro plátce. Uvažované náklady na nivolumab v základním scénáři proto Ústav nepovažuje za relevantní. V analýze senzitivity testoval žadatel pokles nákladů na nivolumab o 50 %. Výsledný dopad by byl vyšší (101,6 – 191,9 Kč v prvních pěti letech).

Výsledky a nejistota analýzy

Výsledek analýzy není relevantní z důvodu, že náklady na následnou léčbu nivolumabem u části pacientů s HNSCC mimo dutinu ústní jsou ovlivněny cenovým ujednáním.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů cetuximab+cisplatina+5-FU	26	26	26	26	26
	Počet pacientů cisplatina+5-FU	149	149	149	149	149
	Náklady cetuximab+cisplatina+5-FU (Kč)	13 073 052	15 076 571	16 383 103	17 060 277	17 082 674
	Náklady cisplatina+5-FU (Kč)	38 835 388	40 179 474	40 460 528	40 749 148	40 749 148
	Náklady celkem (Kč)	51 908 440	55 256 045	56 843 632	57 809 425	57 831 822
Svět s intervencí	Počet pacientů cetuximab+cisplatina+5-FU	11	8	5	4	3
	Počet pacientů cisplatina+5-FU	60	45	30	22	15
	Počet pacientů HI	105	123	140	149	158
	Náklady cetuximab+cisplatina+5-FU (Kč)	5 229 221	4 723 324	3 738 279	3 024 492	2 081 250
	Náklady cisplatina+5-FU (Kč)	15 534 155	12 188 251	8 282 725	6 293 889	4 227 949

	Náklady HI* (Kč)	122 647 983	173 713 194	199 343 331	214 682 114	227 468 907
	Náklady celkem (Kč)	143 411 359	190 624 768	211 364 335	224 000 494	233 778 106
	Dopad na rozpočet (Kč)	91 502 919	135 368 723	154 520 703	166 191 069	175 946 284
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)	61,0	95,3	114,8	126,6	136,4	
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)	101,6	148,9	170,0	182,8	193,5	

*souhrnně pro pembrolizumab monoterapie i pembrolizumab+platina+5-FU (poměr uvažovaný žadatelem je 30:70)

HI - hodnocená intervence

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Scénář obsahuje limitace, protože nezohledňuje snížení nákladů na následnou léčbu nivolumabem. Scénář je (při zohlednění reálných nákladů na následnou terapii) relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na následnou léčbu (nivolumab), které jsou ovlivněny uzavřenými limitacemi nákladů. Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda kalkulovaný dopad na rozpočet je ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený či vyšší.

Pro úplnost však Ústav v tabulce níže provedl srovnání se skutkově obdobnými případy.

Tabulka: Srovnání se skutkově obdobnými případy - správní řízení pro shodná či obdobná onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS354935/2017	LENVIMA	karcinom štítné žlázy	16,2 – 40,4 milionů Kč
SUKLS150571/2021	BAVENCIO	karcinom z Merkelových buněk	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS345216/2021	OPDIVO	karcinom jícnu	<i>Dohoda s plátcí</i>

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s reálným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu, považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA v indikaci HNSCC u populace dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS \geq 1. odhaduje 105 až 158 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 91,5 až 175,9 milionů Kč v prvních pěti letech. Tento výsledek analýzy není relevantní, vzhledem k tomu, že náklady na následnou léčbu (nivolumab) jsou ovlivněny uzavřeným cenovým ujednáním. Při zohlednění žadatelem navrženého finančního ujednání vychází výsledek příznivější.

Ústav konstatuje, že s ohledem na výše uvedené v části „Posouzení dopadu na rozpočet“ mu nejsou známy skutečnosti, které by vedly k neakceptovatelnému dopadu na rozpočet.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady:

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 <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.
- 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.**

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

Ústavem stanovené podmínky úhrady:

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2, § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady (změny oproti současnému stavu jsou vyznačeny podtržením):

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 stadia 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.

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, pro indikaci uroteliálního karcinomu je menší nebo rovna 1,5x ULN nebo clearance kreatininu je větší nebo rovna 30 ml/min, 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 a karcinomu hlavy a krku u dospělých je léčba hrazena do progresu onemocnění či netolerovatelné toxicity, maximálně však po dobu 2 let.

Odůvodnění podmínek úhrady:

Preskripční omezení

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daných onemocnění.

Indikační omezení:

Indikace karcinomu hlavy a krku

Ústav rozšiřuje úhradu LP KEYTRUDA v indikaci léčby dospělých pacientů s metastazujícím nebo neresekovatelným recidivujícím karcinomem hlavy a krku.

Stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku KEYTRUDA v předmětné indikaci jsou v souladu se zněním SmPC (1) i zněním aktuálních terapeutických doporučení (4,5,6) a jsou podloženy výsledky randomizované registrační studie KEYNOTE-048. (9,17,18,20)

Indikace uroteliálního karcinomu

Žadatel dále požadoval úpravu textu indikačního omezení trvalé úhrady týkající se laboratorních parametrů bodu h) pro stávající hrazenou indikaci uroteliálního karcinomu spočívající v úpravě horní hranice hladiny kreatininu na 3x ULN.

Žadatel v této věci odkázal mj. na podkladovou studii KEYNOTE-045 (26) pro indikaci uroteliálního karcinomu, ve které byla definována vstupní kritéria následovně:

<i>Renal</i>	
<i>Creatinine OR</i>	<i>≤ 1,5 ULN OR</i>
<i>Measured or calculated creatinine clearance (GFR can also be used in place of creatinine or CrCl)</i>	<i>≥ 30 mL/min for subjects with creatinine levels >1,5x institutional ULN</i>

K tomu Ústav uvádí, že podmínkou pro zahájení léčbou LP KEYTRUDA je přijatelná funkce ledvin. Ústav souhlasí s názorem žadatele, že někteří pacienti s uroteliálním karcinomem mohou mít zhoršené renální

funkce, přičemž renální insuficience může souviset s nemocí, ureterální bloádou, nefrektomií, věkem a samotná hladina kreatininu nemusí být jediným parametrem k hodnocení renálních funkcí. Podle platného SmPC (1) může být LP KEYTRUDA podán i pacientům s počátečními klinicky významnými renálními hodnotami (kreatinin >1,5x ULN) po pečlivém zvážení potenciálního zvýšeného rizika a za vhodné léčebné strategie. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná. Vliv poruchy funkce ledvin na clearance pembrolizumabu byl vyhodnocen analýzami populační farmakokinetiky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Mezi pacienty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly ohledně clearance pembrolizumabu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly. Přípravek KEYTRUDA nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. S ohledem na bezpečnostní profil, kdy je v SmPC (1) rovněž uvedena informace o odložení dávky, nebo dočasného vysazení LP KEYTRUDA u pacientů s hlášenou nefritidou, konkrétně při hladině kreatininu > 1,5 až ≤ 3násobek horní hranice normálu (ULN), Ústav přistoupil k úpravě textu indikačního omezení podle inclusion kritérií registrační studie KEYNOTE-045 (26). Jedná se o formulační změnu bez dopadu do reálné klinické praxe, která nemá vliv na navýšení počtu pacientů (dopad na rozpočet předložený ve správním řízení sp. zn. SUKLS49920/2021 (11), ve kterém Ústav stanovil úhradu pro indikaci uroteliálního karcinomu vycházel právě z populace definované vstupními kritérii podkladové studie KEYNOTE-045 (26).

V dalších stávajících hrazených indikacích (NSCLC v monoterapii, neskvamózní NSCLC v kombinaci s pemetrexedem a platinou, skvamózní NSCLC v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem, metastatický maligní melanom, melanom stadia III s postižením lymfatických uzlin) Ústav zachoval podmínky úhrady v současném znění, neboť žadatel jejich změny nepožadoval.

K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek:**

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

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky pembrolizumab.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky pembrolizumab s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění, tak, že nově činí 53 995,50 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Stanovení výše úhrady“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady posuzovaného léčivého přípravku je nižší než návrh žadatele (61 310,51 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2, § 39 odst. 1 a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovuje takto:**

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 stadia 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.

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, pro indikaci uroteliálního karcinomu je menší nebo rovna 1,5x ULN nebo clearance kreatininu je větší nebo rovna 30 ml/min, 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 a karcinomu hlavy a krku u dospělých je léčba hrazena do progresu onemocnění či netolerovatelné toxicity, maximálně však po dobu 2 let.

Odůvodnění: Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku tohoto rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část, bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním. Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Tatiana Švorcová
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

v z. Mgr. Eva Forgáčová v. r.

zástupce vedoucí Oddělení koordinace správních řízení

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 12.4. 2023

Vyhotoveno dne 15.4.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová