



Vyvěšeno dne: 7. 6. 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 a § 39h 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, 150 00 Praha 5

(dále jen „Merck“ nebo „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 3

### **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 3

### **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 3

**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 3

**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 3

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky**

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně též „Svaz“)

**Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále též „VZP“)

**takto**

Ústav na základě **žádosti o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:**

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

podané dne **8. 9. 2022** žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS192494/2022 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	Doplňěk 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 pro léčbu pokročilého karcinomu děložního hrdla**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku stanovuje první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 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) a § 34 odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 3 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 stanovuje podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

#### S

**P:** Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s chemoterapií (zahrnující platinový derivát + paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu v léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS více nebo rovno 1 u dospělých pacientek s výkonnostním stavem 0-1 dle ECOG, které nebyly dříve léčeny systémovou chemoterapií pro rekurentní nebo metastatické onemocnění a současně nejsou vhodné ke kurativní léčbě (operační léčba a/nebo radioterapie). Kombinace pembrolizumabu se samotnou chemoterapií je hrazena pouze pacientkám nevhodným k léčbě bevacizumabem.

Léčba pembrolizumabem se ukončuje po vyčerpání maxima 35 cyklů terapie nebo při zjištění progresu verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie či při netoleranci léčby pembrolizumabem. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

**První dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 3 let ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.**

## Odůvodnění

**Dne 8. 9. 2022** obdržel Ústav žádost účastníka Merck o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

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

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS192494/2022.

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. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

**Dne 29. 9. 2022** založil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady, č. j. sukl208679/2022.

**Dne 21. 10. 2022** obdržel Ústav pod č. j. sukl231923/2022 podání účastníka Merck, který namítá na ceny výrobce zjištěné Ústavem v Rumunsku.

*Ústav uvádí, že důkazy navržené žadatelem posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.*

### *Rumunsko*

*K tomu Ústav uvádí, že ke dni 27. 9. 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 21. 9. 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 bukurešťským 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 27. 9. 2022 v referenční rumunské databázi <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/251961> ani její rozdílnou výši, proto Ústav vyjádření účastníka řízení nezohlednil.

**Dne 22. 11. 2022** vyzval Ústav žadatele k součinnosti pro opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v doplnění klinické evidence a v přepracování analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. K tomu mu usnesením č. j. sukl256535/2022 stanovil lhůtu 10 dnů dne doručení tohoto usnesení.

**Dne 30. 11. 2022** obdržel Ústav pod č. j. sukl263389/2022 podání účastníka Merck, který s ohledem na časovou náročnost zpracování Ústavem požadovaných podkladů požádal o přerušení předmětného správního řízení do doby předložení těchto podkladů, nejpozději do dne 23. 12. 2022.

**Dne 2. 12. 2022** vydal Ústav pod č. j. sukl265443/2022 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

**Dne 21. 12. 2022** obdržel Ústav pod č. j. sukl281196/2022 podání žadatele jako reakci na výzvu k součinnosti ze dne 22. 11. 2022.

*K tomu Ústav uvádí, že vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu. Skutečnosti předložené v režimu obchodního tajemství nebyly Ústavem zveřejněny.*

**Dne 3. 1. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 21. 12. 2022 je ve správním řízení pokračováno (č. j. sukl2034/2023).

**Dne 18. 1. 2023** vydal Ústav pod č. j. sukl16003/2023 první hodnotící zprávu (1HZ) a ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí, o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl16016/2023 ze dne 18. 1. 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 podání účastníka VZP.

**Dne 2. 2. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl30267/2023 podání účastníka VZP, který projevil nesouhlas s hodnocením nákladové efektivity uvedeným Ústavem v 1HZ. Ústav se v hodnocení omezil na konstatování, že předložená analýza nákladové efektivity nesplňuje minimální požadavky na kvalitu, neboť Ústavu nebyly předloženy relevantní metodicky správné scénáře a nákladovou efektivitu tak nelze s akceptovatelnou mírou nejistoty vyhodnotit. Léčivý přípravek tak dle závěru Ústavu nelze považovat za

nákladově efektivní intervenci. Účastník VZP je toho názoru, že i když není s ohledem na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity při stanovení první dočasné úhrady vyžadováno, nelze si toto ustanovení vykládat tak, že v průběhu správního řízení nemají být předloženy metodicky správné scénáře analýzy nákladové efektivity. Léčivý přípravek bude po dobu dočasné úhrady hrazen v souladu s rozhodnutím Ústavu a mělo by být zřejmé, jaké přínosy a náklady předmětná terapie představuje.

*Ústav uvádí, že setrvává na svém tvrzení, že v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění není prokázání nákladové efektivity při stanovení dočasné úhrady vyžadováno. Nepředložení metodicky správných scénářů (zjistí-li Ústav nedostatky v žadatelem předložené analýze nákladové efektivity), proto není důvodem pro nepřiznání dočasné úhrady ze zdravotního pojištění. Ústav dále uvádí, že v hodnocení analýzy nákladové efektivity jsou vypsány zásadní limitace a nedostatky, které by pak měly být zohledněny v případě stanovení trvalé úhrady.*

K dopadu na rozpočet pak účastník VZP uvedl, že přistoupil k provedení detailní analýzy akceptovatelnosti dopadu na rozpočet na základě interních dat. Byla provedena analýza navýšení nákladů ve vztahu k nákladům na centrové léčivé přípravky pro léčbu karcinomu děložního hrdla dg. C53 dle klasifikace MKN-10, kdy na základě interních dat účastníka VZP za roky 2017-2022 byla kalkulována predikce nákladů na hodnocené období 5 let na centrové léčivé přípravky pro léčbu karcinomu děložního hrdla (dg. C53). Tato predikce byla porovnána s náklady na hodnocenou intervenci (HI) prezentovanými 1HZ při aplikaci 60 % podílu pojištěnců VZP. Účastník VZP dospěl k závěru, že hodnocená intervence přináší navýšení nákladů systému veřejného zdravotního pojištění ve výši 76,6 - 119,4 mil. Kč v pěti letech. V rámci centrových léčiv pro léčbu karcinomu děložního hrdla (dg. C53) zařazených do diagnostické skupiny – Nádory ovárií a dělohy představuje navrhované stanovení 1. dočasné úhrady LP KEYTRUDA v předmětné indikaci navýšení nákladů o 293 % až 391 % v prvních pěti letech. Prezentovaný dopad na rozpočet je tak s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

*K tomu Ústav uvádí, že posoudil podání účastníka VZP v souladu s rozhodnutími Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, a č. j.: MZDR 16698/2022-2/OLZP, zn.: L29/2022, ze dne 9. 6. 2022 (a rovněž na tato rozhodnutí navazujícími informacemi o požadavku na vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledku hodnocení analýzy dopadu na rozpočet publikovanými na webových stránkách Ústavu <https://www.sukl.cz/leciva/vyjadreni-zdravotnich-pojistoven-k-vysledku-analyzy-dopadu>). Ústav vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě 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. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložena vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.*

*Ústav po důkladné úvaze uvádí, že takové vyjádření považuje za akceptovatelné, neboť bylo podloženo konkrétními a relevantními úvahami popsány dále. Ve svém vyjádření VZP v hodnocené období uvedla predikci nákladů na základě dat z let 2017-2022 v posuzované dg. C53 – karcinom děložního hrdla. Tato*

*predikce byla následně ze strany VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaném v 1HZ. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Hodnocená intervence tak pro rozpočet VZP znamená navýšení nákladů ve výši 76,6 – 119,4 mil. Kč v pěti letech, což odpovídá navýšení nákladů o 293-391 %. VZP uvedla, že výši dopadu do rozpočtu LP KEYTRUDA řádně posoudila ve vztahu k možnostem veřejného zdravotního pojištění, s ohledem na očekávané vstupy nových léčivých přípravků do systému úhrad a rozšíření indikačních kritérií u léčivých přípravků již hrazených. Dle vyjádření VZP je pak takové navýšení v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť může ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění.*

*Ústav proto na základě vyjádření VZP konstatuje, že zařazení přípravku LP KEYTRUDA v hodnocené indikaci do systému úhrad představuje pro účastníka VZP takové navýšení plánovaných výdajů v horizontu pěti let, které by mohlo ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění a bylo by tak v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jak Ústav současně uvádí v části „Posouzení výše dopadu na rozpočet“, pokud Ústav odůvodněné vyjádření od zdravotní pojišťovny (či zdravotních pojišťoven) obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.*

*Vzhledem k tomu, že Ústavu byly předloženy smlouvy o limitaci nákladů na předmětný léčivý přípravek uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami není výše uvedené vyjádření VZP již relevantní, neboť se vztahuje k veřejnému výsledku dopadu na rozpočet prezentovanému v 1HZ.*

**Dne 6. 2. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl32919/2023 podání účastníka Merck, který požádal o přerušení správního řízení, a to do 31. 3. 2023. Důvodem byla, jak uvedl žadatel, potřeba diskuze se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 7. 2. 2023** Ústav výše uvedené žádosti účastníka Merck vyhověl a správní řízení usnesením č. j. sukl33490/2023 přerušil do dne 31. 3. 2023.

**Dne 24. 2. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl52535/2023 podání účastníka Svaz, který uvedl, že Ústavem prezentovaný dopad do rozpočtu považuje za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Za účelem odůvodnění výše uvedeného tvrzení přistoupila jedna ze zaměstnaneckých zdravotních pojišťoven s 12 % podílem pojištěnců ČR k detailní analýze akceptovatelnosti dopadu na rozpočet na základě interních dat. Sledováno bylo navýšení nákladů z hodnocení Ústavu ve vztahu k současným nákladům na léčivé přípravky, jejichž použití je s ohledem na veřejný zájem účelné koncentrovat do specializovaných pracovišť a které jsou určeny pro terapii karcinomu děložního hrdla dg. C53. Po provedení detailní analýzy interních dat jedné ze zaměstnaneckých zdravotních pojišťoven v letech 2015–2022 byla kalkulována predikce nákladů na hodnocené období pěti let na centrové léčivé přípravky hrazené v terapii karcinomu děložního hrdla.

Dopad do rozpočtu ve výši 127,6 až 199 mil. Kč by při zohlednění 12 % poměru představoval potenciál více než dvojnásobného navýšení dosavadních nákladů (191 % až 223 % v prvních pěti letech). Jako další odůvodnění neakceptovatelnosti dopadu na rozpočet Svaz uvedl, že náklady na 1 pacienta léčeného běžným postupem (označeno jako SoC) činí 507,6 tisíc Kč, náklady na léčbu 1 pacienta kombinací s pembrolizumabem činí 2,9 mil. Kč. Rozdíl v nákladech je tedy téměř 6násobný. Z hodnocení vyplývá, že náklady na léčbu v prvním roce vzrostou ze 31,6 mil. na 159,3 mil., tedy 5násobně, v dalších letech ze 43,1 mil. na 197,7 mil., resp. 198,9 mil. Kč, což představuje 4,6násobný nárůst. Porovnání nárůstu nákladů, jak

pohledem na celou diagnózu a náklady s ní spojené, tak pohledem porovnání nákladů na hodnocenou skupinu pacientů vysoce překračuje plánované náklady dle vyhlášky č. 315/2022 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad za hrazené služby a regulačních omezení pro rok 2023. Navýšení nákladů plánovaných ve skupině Onkologie – solidní nádory pro rok 2023 je vyjádřeno indexem 1,3.

Zároveň účastník Svaz informuje Ústav, že zahájil jednání se žadatelem o snížení dopadu na rozpočet. O výsledcích jednání bude Ústav informován.

*K tomu Ústav uvádí, že posoudil podání účastníka Svaz v souladu s rozhodnutími Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, a č. j.: MZDR 16698/2022-2/OLZP, zn.: L29/2022, ze dne 9. 6. 2022 (a rovněž na tato rozhodnutí navazujícími informacemi o požadavku na vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledku hodnocení analýzy dopadu na rozpočet publikovanými na webových stránkách Ústavu <https://www.sukl.cz/leciva/vyjadreni-zdravotnich-pojistoven-k-vysledku-analyzy-dopadu>). Ústav vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě 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. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložená vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.*

*K odůvodnění vysokého dopadu na rozpočet na základě interních dat jedné ze zaměstnaneckých zdravotních pojišťoven v letech 2015–2022, kdy byla kalkulovaná predikce nákladů na hodnocené období pěti let porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaném v 1HZ ve výši 127,6 až 199 mil. Kč, což by při zohlednění 12 % zastoupení na trhu představovalo navýšení nákladů o 191 % až 223 % Ústav v první řadě uvádí, že vyjádření na základě dat jedné Svazové pojišťovny (podíl 12 %) nelze pokládat za významný podíl pojištěnců v ČR, na jehož základě by bylo možné považovat výši dopadu na rozpočet LP KEYTRUDA za neakceptovatelnou. Z vyjádření Svazu není zřejmé, zda i ostatní Svazové zdravotní pojišťovny očekávají obdobné navýšení dosavadních nákladů na základě prezentovaných interních dat. Dále z vyjádření není zřejmé, zda počet pacientů je poměrný napříč Svazovými pojišťovnami. Po důkladné úvaze však shledává vyjádření Svazu na základě dat pouze jedné Svazové pojišťovny (12 % podíl) za akceptovatelné, jelikož Ústav obdržel ještě vyjádření VZP tvořící 60 % podíl pojištěnců, které bylo vyhodnoceno jako akceptovatelné. Ústav z tohoto důvodu konstatuje, že zařazení přípravku LP KEYTRUDA v hodnocené indikaci karcinom děložního hrdla do systému úhrad představuje pro účastníky VZP a Svaz takové navýšení plánovaných výdajů v horizontu pěti let, které by mohlo ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění a bylo by tak v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jak Ústav současně uvádí v části „Posouzení výše dopadu na rozpočet“, pokud Ústav odůvodněné vyjádření od zdravotní pojišťovny (či zdravotních pojišťoven) obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit. K odůvodnění neakceptovatelnosti dopadu na rozpočet na základě porovnání nákladů na hodnocenou skupinu pacientů, kdy Svaz uvedl, že náklady na léčbu v prvním roce vzrostou až 5násobně a v dalších letech až 4,6násobně, Ústav po důkladné úvaze shledává jako neakceptovatelné. Ústav konstatuje, že se jedná pouze o násobné navýšení nákladů, nikoli celkového dopadu na rozpočet. Toto vyjádření je tak nedostatečně vypovídající o možnostech a plánovém rozpočtu systému veřejného zdravotního pojištění.*



*Pro úplnost Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že Ústavu byly předloženy smlouvy o limitaci nákladů na předmětný léčivý přípravek uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami, není výše uvedené vyjádření Svaz již relevantní, neboť se vztahuje k veřejnému výsledku dopadu na rozpočet prezentovanému v 1HZ.*

**Dne 31. 3. 2023** Ústav obdržel pod č. j. sukl82324/2023 žádost účastníka Merck o přerušení správního řízení (v pořadí třetí) do dne 17. 4. 2023 nebo do doby předložení podkladů, a to z důvodu finalizace jednání se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 3. 4. 2023** Ústav výše uvedené žádosti účastníka Merck vyhověl a správní řízení usnesením č. j. sukl83222/2023 dle jeho požadavku přerušil.

**Dne 17. 4. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl94734/2023 podání účastníka Merck, který žádá o přerušení správního řízení, a to na dobu do 2. 5. 2023 nebo do předložení podkladů. Důvodem je dokončení jednání se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 19. 4. 2023** Ústav výše uvedené žádosti účastníka Merck vyhověl a správní řízení usnesením č. j. sukl95858/2023 dle jeho požadavku přerušil.

**Dne 2. 5. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl107268/2023 podání účastníka Svaz, který uvedl, že přijal nabídku účastníka Merck, která zajišťuje akceptovatelný dopad do rozpočtu proti původnímu stavu dle 1HZ.

*K tomu Ústav uvádí, že vzal podání účastníka Svaz na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET“ tohoto dokumentu.*

**Dne 4. 5. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl108594/2023 podání žadatele, který uvedl, že cenové ujednání limitující náklady na léčivý přípravek KEYTRUDA, ve výši uvažované ve farmakoekonomických analýzách předložených v režimu obchodního tajemství, bylo již Ústavu předloženo dne 20. 6. 2022 v rámci správního řízení s LP Keytruda, vedeného pod sp. zn. SUKLS302038/2021. Výše ceny ze smluvního ujednání se vztahuje i na indikaci perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla, která je předmětem tohoto správního řízení.

Účastník Merck dále požádal o drobné zpřesnění navrhovaných podmínek úhrady. Navrhované doplnění je v textu vyznačeno tučným písmem a podtržené: „Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s chemoterapií (zahrnující platinový derivát + paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu v léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS více nebo rovno 1 u dospělých pacientek s výkonnostním stavem 0-1 dle ECOG, které nebyly dříve léčeny systémovou chemoterapií **pro metastatické onemocnění** a současně nejsou vhodné ke kurativní léčbě **(operační léčba a/nebo radioterapie)** ...“.

*K tomu Ústav uvádí, že návrhu žadatele na upřesnění znění indikačního omezení vyhověl, podrobněji viz část „Podmínky úhrady“.*

**Dne 4. 5. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl109636/2023 podání účastníka VZP, který uvedl, že se žadatelem uzavřel smluvní ujednání limitující náklady na léčbu. Uzavřené smluvní ujednání limitující náklady na LP KEYTRUDA je platné i pro předmětnou indikaci a koresponduje s náklady, které byly předloženy v rámci podání žadatele ze dne 21. 12. 2022 (č. j. sukl281196/2022), dokument s názvem: *Odpověď na výzvu\_Keytruda\_cervix\_2022-12-20\_013CHODNi TAJEMSTV[pdf]*.

Z tohoto důvodu účastník VZP požaduje, aby Ústav v rozhodnutí, kterým stanoví první dočasnou úhradu, v části „Analýza dopadu na rozpočet“ uvedl, že pro rozhodnutí o výši dopadu na rozpočet považoval za rozhodný výsledek scénáře předloženého v režimu obchodního tajemství.

*K výše uvedeným podáním Ústav uvádí, že je vzal na vědomí a blíže se k nim vyjadřuje v části „HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET“ tohoto dokumentu.*

**Dne 9. 5. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení o pokračování předmětného správního řízení, a to od 3. 5. 2023 (č. j. sukl110575/2023).

**Dne 2. 6. 2023** vydal Ústav druhou hodnotící zprávu (2HZ), č. j. sukl133442/2023, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl133443/2023 ze dne 2. 6. 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 Merck, Svaz a VZP.

**Dne 5. 6. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl134412/2023 podání účastníka Merck, pod č. j. sukl134642/2023 podání účastníka Svaz a pod č. j. sukl134772/2023 podání účastníka VZP, kteří se svých podáních vzdávají svého práva na vyjádření se k 2HZ.

*K tomu Ústav uvádí, že vzal výše uvedená podání všech účastníků řízení na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.*

**Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:**

1. SmPC posuzovaných LP, dostupný online na: <https://www.sukl.cz/> (27/12/2022)
2. Cohen PA. Et al., 2019, Cervical cancer. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):169-182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
3. Johnson CA. et al., 2019, Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):166-174. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.003.
4. Zhang S. et al., 2020, review article, Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening, Chin J Cancer Res 2020;32(6):720-728

5. Doporučené postupy ČOS ČLS JEP, Modrá kniha 2023, zhoubný novotvar hrdla děložního (C53), online dostupné na: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/18/681.pdf> (12/05/2023)
6. ESMO guidelines, Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262. PMID: 28881916.
7. NCCN guidelines, cervical cancer, version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), online dostupné na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426> (12/05/2023)
8. EMA EPAR KEYTRUDA, online dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> (27/12/2022)
9. FDA, FDA approves pembrolizumab combination for the first-line treatment of cervical cancer, online dostupné na: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-combination-first-line-treatment-cervical-cancer> (27/12/2022)
10. CADTH, Reimbursement Reviews pembrolizumab, Therapeutic Area: recurrent, or metastatic cervical cancer, Project Number: PC0292-000
11. IQWiG, [A22-70] Pembrolizumab (cervical cancer) – Benefit assessment according to § 35a SGB V, online dostupné na: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-70.html> (16/1/2022)
12. ESMO-MCBS-scorecards, online dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-306-1> (27/12/2022)
13. Panel expertů k LP KEYTRUDA k algoritmům terapie a postavení LP KEYTRUDA v indikaci cervikálního karcinomu založeno ve spise dne 8. 9. 2022 pod č. j. sukl192501/2022
14. Colombo N. et al., 2021, KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435.
15. Appendix, Supplement to: Colombo N. et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med 2021;385:1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435
16. Monk BJ. Et al., 2009, Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4649-55. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
17. Regalado Porras GO et al., 2018, Chemotherapy and molecular therapy in cervical cancer. Rep Pract Oncol Radiother. 2018 Nov-Dec;23(6):533-539. doi: 10.1016/j.rpor.2018.09.002.
18. Lorusso D et al., 2016, A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014 Apr;133(1):117-23. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.042.
19. Rosen VM. et al., 2017, Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017 Jul;27(6):1237-1246. doi: 10.1097/IGC.0000000000001000.
20. Liu L. et al., 2021, An Overview of Novel Agents for Cervical Cancer Treatment by Inducing Apoptosis: Emerging Drugs Ongoing Clinical Trials and Preclinical Studies. Front Med (Lausanne). 2021 Jul 28;8:682366. doi: 10.3389/fmed.2021.682366.

21. Monk BJ. et al., 2009, Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4649-55. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
22. Úmrtnostní tabulky za ČR, regiony soudržnosti a kraje - 2019–2020, online dostupné na: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje-i09aftm7w4> (27/12/2022)
23. WHO, DDD, online dostupné na: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01FF02](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01FF02) (27/12/2022)
24. Cenové reference ke stanovení úhrady vložené do spisu dne 29. 9. 2022 pod č. j. sukl208679/2022.

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

### **HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU**

#### ***Charakteristika léčivého přípravku***

Pembrolizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka, která se váže na PD-1 (*programmed cell death-1*) receptor, exprimovaný na povrchu T-buněk.<sup>1</sup>

#### ***Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení***

Předmětem správního řízení je žádost o stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku KEYTRUDA v indikaci *v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu k léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ .*

Navržená indikace odpovídá jedné z registrovaných indikací léčivého přípravku KEYTRUDA v SmPC<sup>1</sup>.

Ústav doplňuje, že požadovaná indikace zahrnuje 2 subpopulace pacientek (s PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ): a) pacientky vhodné k podání kombinačního režimu chemoterapie + bevacizumab (v současnosti preferenční léčba), b) pacientky nevhodné k podání bevacizumabu (např. z důvodu NÚ), kterým může být nabídnuta pouze chemoterapie.

#### ***Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi***

##### **Charakteristika onemocnění**

Karcinom děložního čípku neboli děložního hrdla je jedním z nejčastěji diagnostikovaných nádorů u žen, tuto vysokou incidenci se podařilo snížit především screeningem a zavedením celoplošné vakcinace proti vysoce rizikovým lidským papilomavirům (*high risk human papillomavirus* – HR-HPV) u dívek mezi 13.–14. rokem<sup>2</sup>. Hlavním etiopatogenetickým činitelem je tedy HPV. Jedná se o DNA vir a podle struktury jejich bází dnes rozlišujeme u lidí přes 100 typů HPV. Nejvyšší riziko maligní transformace buněk děložního čípku představují především HPV typy 16 a 18<sup>2,3</sup>.

K primárním léčebným modalitám časných stadií onemocnění patří chirurgický zákrok. V případě mikroskopických rozměrů je dostačující konzervativní operace (konizace děložního čípku, trachelektomie). Pokud se nádor šíří do okolních tkání či pokud interní stav pacientky nedovolí operační řešení, je využívána primární radioterapie (RT). RT bývá často kombinována s konkomitantním podáním malých dávek

cisplatinou intravenózně ke zvýšení účinku ozařování. V pooperačním průběhu se využívá RT dále v rámci adjuvance<sup>3,4</sup>.

Léčba samotnou chemoterapií (CHT) se uplatňuje až v pokročilých stádiích a v případech recidiv. Jedná se zejména o cytostatika na bázi platiny. Z biologické léčby je doporučován pembrolizumab v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popř. s topotekanem a paklitaxelem u pacientek, kterým nemůže být podána léčba cisplatinou) v rámci léčby pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operace a/nebo RT. Pokud je nutné přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možné pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. V případě již inkurabilního stavu je indikována pouze symptomatická léčba<sup>3,4</sup>.

### **Postavení přípravku v managementu léčby**

#### **1. Doporučené postupy České onkologické společnosti ČLS JEP – Modrá kniha (03/2023)<sup>5</sup>**

##### *Lokoregionální recidiva onemocnění*

Management léčby se odvíjí od předchozí léčby s adjuvantním či kurativním záměrem. Pokud pacientka neabsolvovala RT, je možné pacientce nabídnout samotnou RT nebo konkomitantní léčbu CHT a RT. U centrální recidivy v oblasti pánve by vždy měla být zvážena možnost chirurgické léčby. V případě, že chirurgie s dosažením kompletní resekce není možná, je indikována paliativní CHT. U léčby recidiv CHT ev. CHT v kombinaci s bevacizumabem lze prodloužit DFI (*disease-free interval*) a u části žen dosáhnout SD či PR (*stable/partial disease*; kompletní a částečná léčebná odpověď).

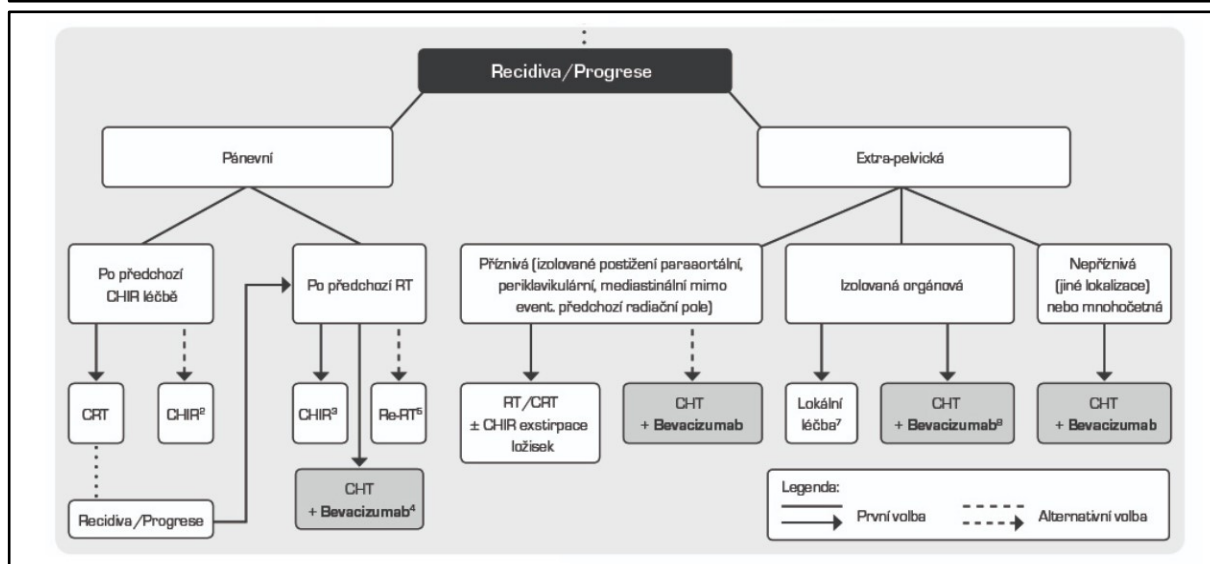
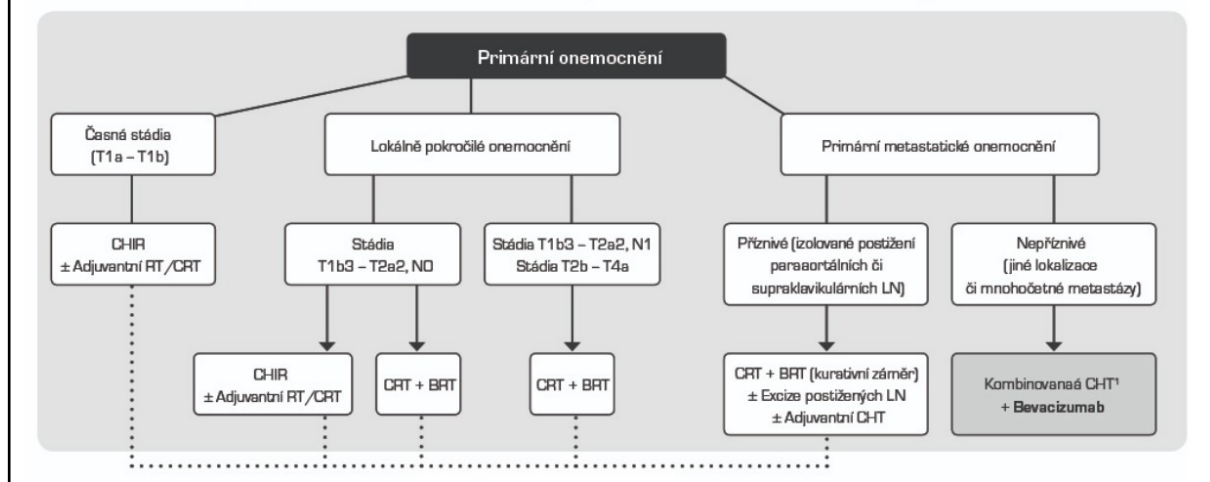
##### *Metastatické onemocnění*

U solitárních vzdálených metastáz je indikována resekce s/bez následné RT. V případě, že operabilita není možná, lze zvážit lokální ablativní metody s/bez RT nebo samotnou RT eventuálně konkomitantní léčbu CHT/RT. V případě mnohočetné diseminace onemocnění je indikována paliativní CHT, ev. CHT v kombinaci s bevacizumabem. Kombinace cisplatinu + paklitaxel je preferovaný režim. U pacientek s PDL-1 pozitivními nádory (PDL-1 skóre  $\geq 1$ ) je indikována kombinace s pembrolizumabem (po schválení revizním lékařem). U pacientek s progresí po předchozí léčbě s platinovým derivátem, které nebyly předlčeny imunoterapií, je ke zvážení imunoterapie s cemiplimabem (po schválení revizním lékařem).

### Indikační schéma pro podání antiangiogenní léčby (bevacizumab) u pacientek s karcinomem děložního hrdla \*

Upraveno dle nových mezinárodních doporučených postupů ESGO/ESTRO/ESP)\*

Autor: prof. MUDr. David Cibula, CSc.; Recenzenti: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MUDr. Igor Sirák, Ph.D.



Dále DP uvádí výčet všech chemoterapeutických režimů vhodných pro 1. linii paliativní léčby, konkrétně: cisplatina + paklitaxel + bevacizumab, cisplatina + topotekan, karboplatina/cisplatina + paklitaxel, paklitaxel + topotekan a paklitaxel + topotekan + bevacizumab. Pokud je nutno přerušit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno.

## 2. ESMO GUIDELINES (2017) <sup>6</sup>

Vzhledem k staršímu datu vydání doporučené postupy nezahrnují cílenou léčbu pembrolizumabem. V požadované indikaci je uvedena léčba CHT v kombinaci s bevacizumabem, přičemž konkrétní CHT režimy jsou shodné s národními doporučeními uvedenými výše.

## 3. NCCN Guidelines (2023) <sup>7</sup>

Doporučené postupy uvádí v rámci preferovaných režimů kombinaci pembrolizumab + platinový režimapaklitaxel +/- bevacizumab pro PD-L1 pozitivní tumory.

## **Doporučení zahraničních regulačních autorit a jiné zdroje \***

**EMA** – schváleno za podmínky dodatečného sledování („*additional monitoring*“) <sup>8</sup>

**FDA** – schváleno <sup>9</sup>

**CADTH** – úhrada stanovena s podmínkami („*reimburse with conditions*“) <sup>10</sup>

**IQWiG** – náznak velké přidané hodnoty „*hint of major added benefit*“ <sup>11</sup>

**ESMO-MCBS** – „*MCBS Scorecards final score 4*“ <sup>12</sup>

Ke klinickému přínosu LP KEYTRUDA Ústav dále doplňuje, že dle hodnocení ESMO *Scorecards* je možné přínos posuzované intervence vyhodnotit s použitím formuláře 2a („*For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint PFS, if median PFS with standard treatment >6 months and when OS as a secondary endpoints shows improvement – scoring will be done according to form 2a*“). Dosažené skóre klinického přínosu 4 odpovídá vysokému klinickému přínosu (pro hodnocení dle „*final non-curative score*“) <sup>12</sup>.

\*Hodnocení zahraničních regulačních autorit Ústav uvádí pro úplnost, nejsou závazná pro hodnocení v ČR.

## **Shrnutí Ústavu k národním a zahraničním doporučením**

V národních doporučeních není terapie pembrolizumabem dosud uvedena, avšak je zde uveden výčet mnoha CHT režimů s/bez kombinace s bevacizumabem. Z expertního panelu vypracovaného k předmětnému řízení (předloženo v režimu OT) <sup>13</sup> jsou pro českou klinickou praxi uvedeny jako standardní a hrazené režimy ze zdravotního pojištění CHT na bázi platinového dubletu +/- bevacizumab.

V rámci aktualizovaných zahraničních doporučení <sup>6,7</sup> je doporučován pembrolizumab v kombinačním režimu s platinovým dubletem s/bez bevacizumabu, tj. pembrolizumab + cis-/karboplatina + paklitaxel +/- bevacizumab. Volba konkrétního režimu závisí především na zdravotním stavu pacientky a toxicitě, kterou je schopna zvládnout.

## **Identifikace relevantních komparátorů**

S ohledem na národní doporučené postupy <sup>5</sup> a další podklady <sup>6,7,13</sup> byly Ústavem pro cílovou populaci pacientek s karcinomem děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS  $\geq 1$  jednoznačně identifikovány tyto komparátory:

- pro obecnou populaci pacientek kombinační režim paklitaxel + cisplatina + bevacizumab;
- pro populaci pacientek nevhodných k léčbě bevacizumabem (např. z důvodu nežádoucích účinků či kontraindikací k bevacizumabu) kombinační režim paklitaxel + cisplatina.

Ústav doplňuje, že kombinační režimy paklitaxel + karboplatina +/- bevacizumab nebyly identifikovány jako relevantní komparátory. Dle SmPC <sup>1</sup> a podmínek úhrady k jednotlivým LP je v požadované indikaci podání karboplatiny *off-label* a bevacizumab nemá v této kombinaci stanoveny podmínky úhrady.

## **Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku**

### **Komparativní účinnost a bezpečnost**

Klinická účinnost a bezpečnost „*add-on*“ terapie LP KEYTRUDA (LL pembrolizumab) v terapii *perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$*  byla hodnocena ve studii **KEYNOTE-826** oproti standardu léčby (SoC; *standard of care*) v podobě chemoterapie s/bez cílené léčby bevacizumabem.

Pacientky byly randomizovány 1:1 do hodnoceného ramene k „add-on“ terapii pembrolizumabem anebo k placebo, obě intervence byly přidávány k SoC prezentovanou chemoterapií (s/bez bevacizumabu) každé tři týdny nejvýše po dobu 35 cyklů. Kombinační chemoterapie (CHT) byla volena mezi 2 režimy paklitaxel + cisplatina a paklitaxel + karboplatina, přičemž mohla být pacientkám do kombinace začleněna cílená léčba bevacizumabem. Konkrétní terapeutický režim byl volen na základě rozhodnutí investigátora.

#### Design studie KEYNOTE-826 (MK-3475, KN-826) <sup>14,15</sup>:

- probíhající randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená studie fáze III
- randomizace 1:1 k pembrolizumabu + CHT (n = 308) nebo placebo + CHT (n = 309)

#### Stratifikace pacientů dle:

- metastatického onemocnění při diagnóze (ano vs. ne)
- plánovaného užívání bevacizumabu (ano vs. ne)
- kombinovaného pozitivního skóre PD-L1 ( <1 vs. 1 až <10 vs. ≥10)

#### Důležitá zařazovací kritéria:

- míra positivity PD-L1
- nepředléčenost systémovou chemoterapií
- nevhodnost ke kurativní terapii v podobě operace a/nebo RT
- výkonnostní stav 0-1 dle ECOG

#### Léčebné intervence:

##### „Add-on“ terapie:

- pembrolizumab v dávce 200 mg nebo placebo každé tři týdny do max. 35 cyklů

##### CHT režim:

- paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> BSA) + cisplatina (50 mg/m<sup>2</sup>) +/- bevacizumab (15 mg/kg)
- paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> BSA + karboplatina (AUC 5 mg/ml/min) +/- bevacizumab (15 mg/kg)

#### Základní charakteristiky pacientů (ITT populace)

	Pembrolizumab (n = 308)	Placebo (n = 309)
<b>věk (medián, roky)</b>		
	51 (25-82)	50 (22-79)
<b>rasa (n, %)</b>		
bílá	170 (55,2)	190 (61,5)
ostatní	138 (44,8)	119 (38,5)
<b>ECOG výkonnostní stav (PS)</b>		
0	178 (57,8)	170 (55,0)
1	128 (41,6)	139 (45,0)
<b>stádium onemocnění (n, %)</b>		
I	67 (21,8)	58 (18,8)
II	85 (27,6)	93 (30,1)



III	5 (1,6)	8 (2,6)
IIIA	4 (1,3)	8 (2,6)
IIIB	46 (14,9)	42 (13,6)
IVA	7 (2,3)	4 (1,3)
IVB	94 (30,5)	96 (31,1)
<b>pokročilost onemocnění</b>		
metastatické	58 (18,8)	64 (20,7)
perzistentní/rekurentní se vzdálenými metastázami	199 (64,6)	179 (57,9)
perzistentní/rekurentní bez vzdálených metastáz	51 (16,6)	66 (21,4)
<b>histologický podtyp</b>		
adenokarcinom	56 (18,2)	84 (27,2)
adenoskvamozní karcinom	15 (4,9)	15 (4,5)
skvamozní karcinom	235 (76,3)	211 (68,3)
<b>PD-L1 CPS</b>		
pod 1	35 (11,4)	34 (11,0)
1-10	115 (37,3)	116 (37,5)
větší než 10	158 (51,3)	159 (51,5)
<b>předchozí terapie (n, %)</b>		
CHT + RT a chirurgie	49 (15,9)	56 (18,1)
RT a chirurgie	22 (7,1)	23 (7,4)
CHT + RT	125 (40,6)	118 (38,2)
RT	31 (10,1)	24 (7,8)
chirurgie	23 (7,5)	24 (7,8)
bez léčby	58 (18,8)	64 (20,7)
<b>bevacizumab jako součást léčby</b>		
ano	196 (63,6)	193 (62,5)
ne	112 (36,4)	116 (37,5)

*n, počet pacientů; CHT, chemoterapie; RT, radioterapie; CPS, combined positive score; PS, performance status*

#### **Cíle:**

##### *Primární cíl:*

- PFS (přežití bez progresu onemocnění)
- OS (celkové přežití)

##### *Sekundární cíl:*

- ORR (míra objektivní odpovědi na léčbu)
- DOR (doba trvání odpovědi)

*Další sledované parametry: kvalita života, bezpečnost*

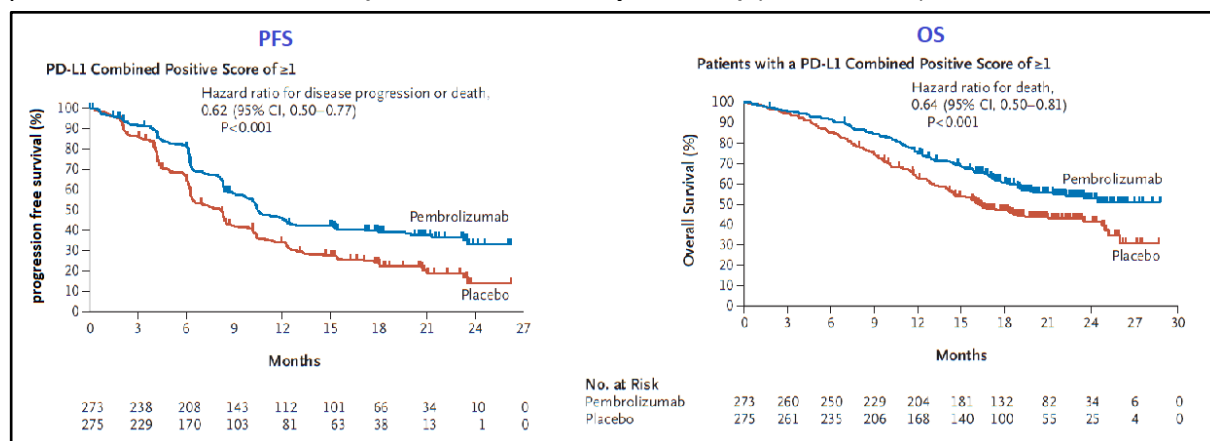
#### **Výsledky<sup>14,15</sup>:**

Z důvodu žádosti o stanovení podmínek úhrady v požadované indikaci pacientek s karcinomem děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS  $\geq 1$ , Ústav dále komentuje pouze **výstupy související s touto cílovou populací.**

V obou hodnocených primárních parametrech (PFS, OS) došlo k signifikantnímu zlepšení ve prospěch hodnocené intervence.

„Add-on“ terapie pembrolizumabem vedla k signifikantnímu zlepšení v parametru přežití bez progresce onemocnění (PFS), s poměrem rizik  $HR_{PFS} = 0,62$  (95% CI; 0,50-0,77;  $p < 0,001$ ) (viz obr. níže).

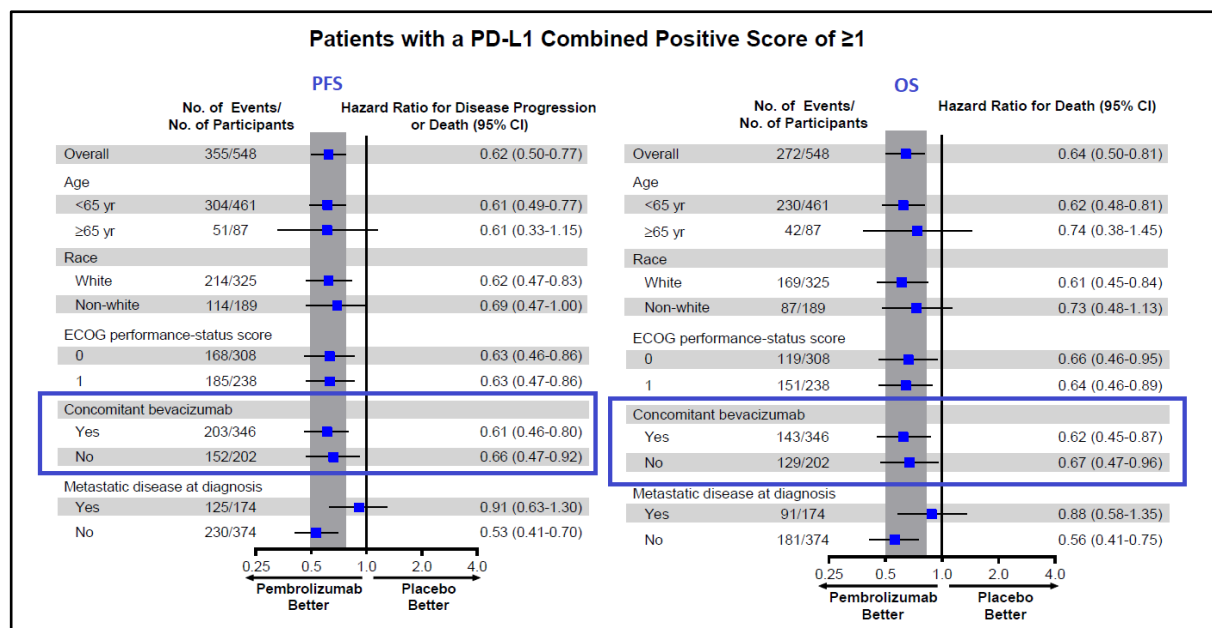
Medián celkového přežití (OS) dosahoval signifikantně delších výstupů ve prospěch „add-on“ terapie. Celkové přežití ve 24. měsíci dosahuje 53,0 % v rameni pembrolizumabu a 41,7 % v rameni placeba, s poměrem rizik  $HR_{OS} = 0,64$  (95% CI; 0,50-0,81;  $p < 0,001$ ) (viz obr. níže).



V parametru míry odpovědi na léčbu (ORR) byla v cílové populaci zaznamenána celková (CR; *complete response*) a částečná (PR; *partial response*) odpověď kumulativně u **68,1 %** (95% CI; 62,2-73,6) pacientů **v rameni hodnocené intervence vs. 50,2 %** (95% CI; 44,1-56,2) **v rameni placeba.**

Z dalších parametrů byla hodnocena délka léčebné odpovědi (DOR), přičemž medián DOR dosáhl 18,0 měsíců v rameni pembrolizumabu vs. 10,4 měsíce v rameni placeba. Procento pacientek, které byly naživu a bez progresce onemocnění byl vyšší v rameni pembrolizumabu (45,5 %) v porovnání s ramenem placeba (34,1 %), **absolutní rozdíl 11,4 %** (95% CI; 2,9-19,9) **ve prospěch hodnocené intervence.**

Analýza subpopulací odhalila významné snížení rizika v primárních parametrech PFS a OS ve všech stěžejních podskupinách. Účinnost hodnocené terapie není ovlivněna přítomností bevacizumabu (inhibitor VEGF) v léčebném schématu, v obou podskupinách (+/- bevacizumab, tj. pacientky „vhodné /nevhodné k podání bevacizumabu“) dochází ke snížení rizika v obou parametrech o více než 30 %; s poměrem rizik  $HR_{PFS} = 0,61$  (95% CI; 0,46-0,80) a  $HR_{OS} = 0,62$  (95% CI; 0,45-0,87) dosažených v populaci vhodné k podání bevacizumabu a s poměrem rizik  $HR_{PFS} = 0,66$  (95% CI; 0,47-0,92) a  $HR_{OS} = 0,67$  (95% CI; 0,47-0,96) u pacientek vhodných k podání CHT režimu.



### Bezpečnost:

Téměř u všech pacientek nezávisle na léčebném rameni byl zaznamenán nějaký nežádoucí účinek (NÚ) z důvodu relativně vysoké toxicity samotné chemoterapie (platinových režimů i paklitaxelu) i z důvodu kumulativní toxicity kompletního režimu zahrnujícího pembrolizumab a/nebo bevacizumab. V případě závažných NÚ stupně  $\geq 3$  byla v rameni pembrolizumabu zaznamenána pouze mírně vyšší incidence, přičemž nejčastější NÚ stupně  $\geq 3$  pembrolizumabu vs. placebo zahrnovaly (vyjádřeno v procentech): anémii (30,3 vs. 26,9), únavu (3,6 vs. 4,5), hypertenzi (9,4 vs. 10,7), infekci močových cest (8,8 vs. 8,1), neutropenii (12,4 vs. 9,7) a trombocytopenii (7,5 vs. 4,5). Souhrnně Ústav konstatuje, že hodnocená intervence vykazuje akceptovatelný bezpečnostní profil.

### Závěr Ústavu k předložené studii:

„Add-on“ terapie pembrolizumabem dosáhla signifikantního benefitu ve všech stěžejních parametrech (PFS, OS, ORR, DOR) oproti placebo. Z analýz subpopulací dále vyplývá, že „add-on“ terapie dosahuje minimálně 30% zlepšení v primárních parametrech PFS a OS nezávisle na přítomnosti bevacizumabu v léčebném schématu.

Ve studii KEYNOTE-826<sup>14,15</sup> byla hodnocena „add-on“ terapie pembrolizumabem oproti souhrnným výstupům SoC, tj. kombinační režimy paklitaxel + cis-/karboplatina +/- bevacizumab. Jako vhodné komparátory byly Ústavem identifikovány kombinační režimy zahrnující cisplatinu (paklitaxel + cisplatinu +/- bevacizumab). Z těchto důvodů se Ústav zabýval i srovnatelností jednotlivých CHT režimů (viz dále).

### Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study (Monk et al., 2009)<sup>16</sup>

V této randomizované studii byla hodnocena účinnost různých platinových dubletů; cisplatinu + paklitaxel, cisplatinu + gemcitabin, cisplatinu + topotekan a cisplatinu + vinorelbin.

Závěr Ústavu: Dublety cisplatinu + vinorelbin, cisplatinu + gemcitabin a cisplatinu + taxan nejsou účinnější než cisplatinu + paklitaxel z hlediska celkového přežití (OS). Nicméně v parametrech jako je míra odpovědi na léčbu (ORR) a doba přežití bez progresu (PFS) byly dosaženy signifikantnější výstupy ve prospěch režimu

ciplatina + paklitaxel\*. Nicméně i přes tato zjištění je volba jednotlivého CHT režimu přísně individuální (kontraindikace k CHT, preexistující rizikové faktory aj.).

### ***Chemotherapy and molecular therapy in cervical cancer (Porras et al., 2018) <sup>17</sup>***

Závěr Ústavu: Přehledová práce se zabývala účinností jednotlivých CHT režimů, kdy na základě dostupných informací shrnuje, že je možné podat CHT režim jak v monoterapii, tak v dubletech / tripletech. Avšak přidáním cisplatiny k paklitaxelu\* nebo k topotekanu je dosaženo signifikantně vyšší četnosti léčebné odpovědi a delšího celkové přežití ve srovnání s režimy podávanými v monoterapii.

\* podkladový režim studie KEYNOTE-826

### ***A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer (Lorusso et al., 2014) <sup>18</sup>***

Cílem přehledové práce bylo posoudit účinnost a bezpečnost dubletu na bázi platiny u pokročilého a rekurentního karcinomu děložního hrdla.

Zahrnuto bylo 17 vhodných studií s 1181 pacienty. Medián PFS pro léčbu založenou na CDDP a CBDCA dosahoval 6,9 měsíce a 5 měsíců ( $p = 0,03$ ); odpovídající hodnoty pro medián OS byly 12,87 a 10 měsíců ( $p = 0,17$ ), v uvedeném pořadí.

Závěr Ústavu: Režim CBDCA (karboplatina) představuje alternativu k toxičtějšímu a stejně účinnému režimu CDDP (cisplatina) v léčbě pokročilého nebo recidivujícího karcinomu děložního čípku.

### ***Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (Rosen et al., 2017) <sup>19</sup>***

Závěr Ústavu: Výsledky této síťové metaanalýzy naznačují, že zahrnutí bevacizumabu do kombinace paklitaxel + topotekan nebo paklitaxel + cisplatina prodlužuje OS oproti samotné chemoterapii. U pacientek s pokročilým, perzistujícím a recidivujícím karcinomem děložního čípku vykazovaly kombinační režimy cisplatina + paklitaxel + bevacizumab\* a topotekan + paklitaxel + bevacizumab nejvyšší účinnost ve všech režimech zkoumaných v této analýze.

\* podkladový režim studie KEYNOTE-826

### ***An Overview of Novel Agents for Cervical Cancer Treatment by Inducing Apoptosis: Emerging Drugs Ongoing Clinical Trials and Preclinical Studies (Liu et al., 2021) <sup>20</sup>***

Závěr Ústavu: V této publikaci jsou uvedeny aktuální léčebné možnosti pro indikaci karcinomu děložního hrdla. Publikace uvádí, že u pokročilého onemocnění nebyl zaznamenán rozdíl v účinnosti mezi jednotlivými dublety: „*Besides platinum drugs, cell cycle specific drugs including paclitaxel, vincristine, gemcitabine, and 5-fluorouracil have radiosensitization capability or synergize the cytotoxic effects of cisplatin. Systemic drug treatment has little effect when used for advanced stage disease.*“

### ***Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study (Monk et al., 2009) <sup>21</sup>***

Závěr Ústavu: Kombinační režim platina + taxan\* je na základě výstupů této robustní klinické studie považován za první volbu léčby pokročilého EC. Avšak výběr konkrétního režimu je i přes tato zjištění

přísně individuálním, a to z důvodu četných NÚ. Jako další léčebné alternativy jsou doporučovány kombinační režimy cisplatina + topotekan, cisplatina + gemcitabin a paklitaxel + topotekan.

\* *podkladový režim studie KEYNOTE-826*

### **Závěr Ústavu ke srovnatelnosti CHT režimů:**

Z dostupných důkazů <sup>14-21</sup> vyplývá, že dublety/triplety vykazují obecně vyšší účinnost než chemoterapie podávaná v monoterapii. V současnosti je na základě EBM preferenčně doporučován dublet na bázi platiny a taxanu (paklitaxel + cis-/karboplatina), jež byl přítomen i v podkladové studii. Dále nebyly nalezeny významné rozdíly mezi platinovými deriváty (cisplatina vs. karboplatina). Volba konkrétního platinového derivátu včetně přidání cílené terapie bevacizumabu k CHT režimu je přísně individuální. Přítomnost bevacizumabu v kombinačním režimu s CHT sice přispívá k prodloužení celkového přežití těchto pacientek, nicméně ne každá pacientka je vhodná k této kombinační terapii z důvodu specifických NÚ bevacizumabu (např. gastrointestinální perforace), které mohou být navíc umocněny souběžným podáním s CHT režimem.

### **Údaje z klinické praxe**

Nejsou k dispozici.

### **Limitace klinické evidence**

**Ústav považuje klinický přínos LP KEYTRUDA pro účely stanovení dočasné úhrady ze zdravotního pojištění v požadované indikaci za akceptovatelný.**

K nejistotám stran klinické evidence Ústav uvádí, že hlavní nedostatky vyplývají z designu studie, kdy stratifikace hodnocených skupin dle terapie nezahrnovala jednotlivé CHT režimy, a z tohoto důvodu jsou dostupné pouze souhrnné výstupy CHT mixu, přičemž jako relevantní komparátor byl (z CHT režimů) identifikován pouze kombinační režim paklitaxel + cisplatina.

K tomu Ústav uvádí, že z dostupné klinické evidence (viz „Komparativní účinnost a bezpečnost“) <sup>16-21</sup> vyplývá, že CHT režimy přítomné v podkladové studii KEYNOTE-826 (paklitaxel + cisplatina a paklitaxel + karboplatina) je možné považovat za srovnatelně účinné a akceptovat je tedy souhrnně jako CHT mix.

Analýzami subpopulací bylo dále doloženo, že „*add-on*“ terapie vykazuje signifikantní zlepšení v parametru PFS a OS nezávisle na přítomnosti bevacizumabu v léčebném režimu, tzn. pro obě subpopulace pacientek „vhodných/nehodných k podání bevacizumabu“ byl doložen signifikantní přínos ve prospěch hodnocené intervence (o více než 30 % oproti chemoterapii s/bez bevacizumabu).

K tomu Ústav dodává, že léčba bevacizumabem byla jedním ze stratifikačních faktorů „*planned bevacizumab use – yes vs. no*“, z čehož vyplývá, že podkladový režim (chemoterapie + bevacizumab či chemoterapie) byl tak určující a definoval stav pacientky i cíl léčby. **Studie byla koncipována k zhodnocení účinnosti terapie pembrolizumabem v „*add-on*“ nastavení, z tohoto důvodu neposkytuje informace o srovnání účinnosti režimů „pembrolizumab + chemoterapie vs. bevacizumab + chemoterapie“.** Z toho vyplývá, že **pacientkám vhodným k terapii kombinací bevacizumab + chemoterapie, bude hrazena kombinace pembrolizumab + bevacizumab + chemoterapie. Pacientky, které by za běžných okolností**

podstoupily léčbu samotným chemoterapeutickým mixem (tj. bevacizumab u nich nelze podat z důvodu nežádoucích účinků či kontraindikace), budou mít hrazený kombinační režim pembrolizumab + chemoterapie. Kombinační režim pembrolizumab + chemoterapie (bez bevacizumabu) nebude hrazen u pacientek vhodných k podání bevacizumabu. Tato skutečnost je Ústavem reflektována v podmínkách úhrady.

### **Posouzení inovativnosti**

#### Návrh žadatele

Léčivý přípravek KEYTRUDA je vysoce inovativní, jelikož splňuje podmínku ustanovení § 39d odst. 2 písm.

a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, konkrétně: „za vysoce inovativní lze označit přípravek, jestliže a) primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30 % zlepšení oproti hrazené léčbě, b) snižuje riziko úmrtí o více jak 30 % a o více jak 3 měsíce“.

#### Hodnocení Ústavu

Perzistentní, recidivující nebo metastazující karcinom děložního hrdla je vysoce závažným onemocněním, neboť významně zkracuje dobu života. V rameni standardu léčby byla pozorována střední doba přežití v délce 16,3 měsíce<sup>14,15</sup>. Vzhledem k tomu, že průměrný věk pacientek ve studii byl 51 let a v tomto věku je v ČR běžná délka dožití dalších 30,84 let<sup>22</sup>, **lze konstatovat, že se jedná o vysoce závažné onemocnění dle ustanovení § 39d odst. 2 věty první zákona veřejném zdravotním pojištění, neboť při současně používané terapii zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.**

Ústav dále zjišťoval, zda dostupné údaje dostatečně průkazně odůvodňují přínos předmětného LP v léčbě vysoce závažného onemocnění. Byl hodnocen jak primární cílový parametr s vlivem na kvalitu života, přežití bez progresu onemocnění (PFS), tak celkové přežití (OS) v požadované populaci PD-L1 CPS  $\geq 1$  (data o mediánu OS jsou k dispozici pro celou populaci pacientů, nikoliv pro jednotlivé subpopulace uvedené níže). Medián PFS dosáhl 10,4 měsíce (95% CI; 9,7-12,3) v rameni pembrolizumabu vs. 8,2 měsíce (95%CI; 6,3-8,5) v rameni placeba; s poměrem rizik  $HR_{PFS} = 0,62$  (95% CI; 0,50-0,77,  $p < 0,001$ ). **Riziko progresu onemocnění bylo sníženo o 38 %.**

Účinnost hodnocené terapie není ovlivněna ani přítomností bevacizumabu v léčebném schématu. V obou podskupinách (vhodné/nevhodné k podání bevacizumabu) došlo ke snížení rizika v obou hodnocených parametrech o více než 30 % ve prospěch „add-on“ terapie pembrolizumabem; s poměrem rizik  $HR_{PFS} = 0,61$  (95% CI; 0,46-0,80) ve srovnání zahrnujících bevacizumab, resp.  $HR_{PFS} = 0,66$  (95% CI; 0,47-0,92) ve srovnání bez bevacizumabu v léčebných intervencích (v PD-L1 CPS  $\geq 1$ ).

Z výsledků je zřejmé, že **léčivý přípravek KEYTRUDA splňuje podmínky vysoce inovativního léčivého přípravku jako „add-on“ terapie pro pacientky léčené CHT režimem s bevacizumabem i pro pacientky nevhodné k terapii bevacizumabem.**

**S ohledem na výše uvedené Ústav uzavírá, že léčivý přípravek KEYTRUDA v posuzované indikaci splňuje zákonná kritéria vysoké inovativnosti, jelikož v léčbě vysoce závažného onemocnění v primárním sledovaném parametru PFS, který má vliv na kvalitu života léčených pacientů, znamená zlepšení oproti**

**hrazené (standardní) léčbě alespoň o 30 %. LP KEYTRUDA splňuje podmínky ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.**

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že dostupné podklady nezahrnují závažnější nedostatky, které by bylo nezbytné odstranit pro stanovení trvalé úhrady posuzovaného léčivého přípravku v požadované indikaci a které by musely být získány sběrem dat pacientů léčených v české klinické praxi na specializovaných pracovištích.

Dále Ústav uvádí, že podmínkou pro stanovení první dočasné úhrady VILP není předložení závazků dle § 39d odst. 6 a 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V souvislosti s tímto Ústav podotýká, že dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění, Ústav při stanovení druhé dočasné úhrady posoudí, zda v době platnosti rozhodnutí o stanovení první dočasné úhrady byly splněny závazky podle odstavců 6 a 7 tohoto zákona.

**Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovil LP KEYTRUDA v předmětné indikaci první dočasnou úhradu na dobu 3 let od vykonatelnosti rozhodnutí v předmětném správním řízení.**

### ***Závěr k terapeutické zaměnitelnosti***

#### **Stanovení referenční indikace**

Referenční indikací je **léčba pokročilého karcinomu děložního hrdla v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu.**

#### **Zařazení do referenční skupiny/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 v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky **pembrolizumab pro léčbu pokročilého karcinomu děložního hrdla.**

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

Nenalezena.

#### **Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)**

##### Návrh žadatele

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

##### 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 <sup>1</sup>.

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

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO <sup>23</sup>	Doporučené dávkování dle SmPC <sup>1</sup>
pembrolizumab	L01FF02	9,5238 mg	cyklicky	<i>nestanovena</i>	Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je <b>200 mg každé 3 týdny</b> nebo 400 mg každých 6 týdnů

Doporučené postupy <sup>7</sup> uvádí stejné dávkování jako SmPC <sup>1</sup>, dávkování 200 mg každé 3 týdny bylo použito též v registrační studii KEYNOTE-826 <sup>14,15</sup>.

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**

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 maximální ceny není předmětem řízení.

#### **STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY**

##### ***Základní úhrada***

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky s obsahem léčivé látky pembrolizumab nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto případech obsažené.

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 5 450,9647 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	<b>9,5238 mg</b>	KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	<b>57 235,18647000 Kč</b>	<b>10,50001050</b>	<b>Rumunsko</b>

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

Frekvence dávkování: 200 mg 1x za 3 týdny

Interval: od 4,7619 mg do 19,0476 mg

9,5238 mg (ODTD)                      5 450,9647 Kč (57 235,18647000 Kč/10,50001050)

100 mg                                      57 235,1866 Kč (5 450,9647 Kč/9,5238\*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 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.

#### **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 4,89 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Německu a Nizozemsku.

#### **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 č. 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika – monoklonální protilátky).

**Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39d odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Ústav zjistil, že léčivé přípravky z posuzované skupiny jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění a mají stanovené následující výše úhrady.

KÓD	JUHR1	LEG JUHR1	SP.ZN. JUHR1	JUHR2	LEG JUHR2	SP.ZN. JUHR2
0209484	53995,50	S	SUKLS209040/2022	58 871,15	1	SUKLS27159/2022

KÓD	JUHR3	LEG JUHR3	SP.ZN. JUHR3	JUHR4	LEG JUHR4	SP.ZN. JUHR4
0209484	53995,50	1	SUKLS211701/2022	57 155,80	1	SUKLS139907/2022

KÓD	JUHR5	LEG JUHR5	SP.ZN. JUHR
0209484	53995,50	1	SUKLS211710/2022

Úhrada stanovená podle § 39c odst. 2 není vyšší, proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39d odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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	53 995,50	57 235,19	61 526,75
---------	----------	---------------------------------	-----------	-----------	-----------

*Informativní přepoččet úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x 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**

### ***Analýza nákladové efektivity***

#### **Základní popis a vstupy do analýzy**

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku KEYTRUDA jako „add-on“ k SoC (cis/karbo-platina + paklitaxel +/- bevacizumab) ve srovnání s komparátorem SoC v indikaci perzistentní, recidivující nebo metastazující karcinom děložního hrdla u populace dospělých pacientek, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ , byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY). Použit byl semi-Markovův model, celoživotní (40 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely se studií KEYNOTE-826 <sup>14</sup>. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí two-piece model k DCO v 37. týdnu (sběr dat; *data cut-off*) a log-logistickou distribucí pro PFS a two-piece model k DCO v 37. týdnu a log-logistickou distribucí pro TTP (*time to progression*) a one-piece model s generalizovanou gamma distribucí pro PPS (*post progression survival*). Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie KEYNOTE-826 <sup>14</sup>, 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 onemocnění, léčbu nežádoucích účinků, monitoring, diagnostiku a testování PD-L1 positivity, terapii následných linií. Zdrojem pro určení nákladů byla klinická studie KEYNOTE-826 <sup>14</sup>, panel expertů k předmětnému správnému řízení <sup>13</sup>, správní řízení sp. zn. SUKLS223173/2016, SUKLS81599/2015, SUKLS288234/2016, SUKLS22333/2021,

SUKLS292630/2017, SUKLS279147/2017, SUKLS216253/2017 a platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 61 526,75 Kč (návrh žadatele shodný s kalkulací Ústavu).

**V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 1 897 349 Kč Kč/QALY ve srovnání se SoC. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

## **Posouzení předložené analýzy**

### **Cílová populace**

Jak Ústav uvádí výše (viz. část „Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení“) v cílové populaci patientek s karcinomem děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS  $\geq 1$  byly identifikovány dvě subpopulace patientek („vhodné/nevhodné k podání bevacizumabu“), od kterých se odvíjí i volba komparátoru a účinnosti:

a) pro obecnou populaci patientek je vhodným komparátorem kombinační režim paklitaxel + cisplatina + bevacizumab;

b) pro populaci patientek nevhodných k léčbě bevacizumabem je komparátorem chemoterapie v podobě kombinačního režimu paklitaxel + cisplatina.

Podání bevacizumabu bylo v podkladové studii KEYNOTE-826<sup>14</sup> jedním ze stratifikačních faktorů a přítomnost tohoto režimu v kombinační léčbě byla tak určující a definovala subpopulace patientek.

### **Klinická účinnost**

Do analýzy vstupovala souhrnná účinnostní data pro cílovou populaci patientek s karcinomem děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS  $\geq 1$ , tj. jak pro pacientky vhodné k podání bevacizumabu, tak k jeho podání nevhodné.

Ústav ve výzvě k součinnosti žádal o předložení analýz zvlášť pro populaci patientek vhodných k podání bevacizumabu a zvlášť pro populaci nevhodných k podání bevacizumabu při zohlednění vlastní komparativní účinnosti v závislosti na přítomnosti bevacizumabu v chemoterapeutickém režimu. **Tyto analýzy v odpovědi na výzvu k součinnosti nebyly předloženy.**

Na základě předložené analýzy podskupin u patientek s PD-L1 CPS  $\geq 1$  (viz. část „Komparativní účinnost a bezpečnost“) v závislosti na přítomnosti bevacizumabu v chemoterapeutickém režimu jsou patrné rozdíly v účinnosti hodnocené intervence. Poměr rizik u patientek vhodných k podání bevacizumabu byl  $HR_{PFS} = 0,61$  (95% CI; 0,46-0,80) a  $HR_{OS} = 0,62$  (95% CI; 0,45-0,87) a poměr rizik u patientek nevhodných k podání bevacizumabu byl  $HR_{PFS} = 0,66$  (95% CI; 0,47-0,92) a  $HR_{OS} = 0,67$  (95% CI; 0,47-0,96) oproti souhrnným datům pro cílovou populaci vhodných/nevhodných k bevacizumabu  $HR_{PFS} = 0,62$  (95% CI; 0,50-0,77;  $p < 0,001$ ) a  $HR_{OS} = 0,64$  (95% CI; 0,50-0,81;  $p < 0,001$ ), tj. oproti datům, která vstupovala do analýzy. Nejistota výsledku související s rozdílnou účinností v závislosti na přítomnosti bevacizumabu v chemoterapeutickém režimu nebyla hodnocena.

Ústav konstatuje, že z důvodu identifikace dvou různých cílových subpopulací patientek „vhodné/nevhodné k podání bevacizumabu“ definujících i volbu komparátoru, neakceptuje v analýze použití souhrnných účinnostních dat a trvá na předložení analýz nákladové efektivity zvlášť pro jednotlivé subpopulace pacientů při zohlednění vlastní komparativní účinnosti.

### **Komparátor**

SoC obsažený v obou ramenech zahrnoval následující léčivé látky cis-/karboplatina + paklitaxel +/- bevacizumab dle designu studie KEYNOTE-826 <sup>14</sup>. Ústav konstatuje, že kombinační režim paklitaxel + **karboplatina** +/- bevacizumab nepovažuje za relevantní komparátor (viz. část „*Identifikace relevantních komparátorů*“). **Za relevantní komparátory Ústav považuje kombinační režimy pouze s obsahem cisplatin.** Nicméně z dostupné klinické evidence <sup>16-21</sup> vyplývá, že CHT režimy přítomné v podkladové studii KEYNOTE-826 <sup>14</sup> (paklitaxel + cisplatin a paklitaxel + karboplatina) je možné považovat za srovnatelně účinné. Rovněž zahrnutí nákladů na karboplatinu má minimální vliv na výsledek (viz. výsledek scénáře při 100 % zastoupení cisplatin předloženého v odpovědi na výzvu k součinnosti pro analýzu dle žadatele). S ohledem na výše uvedené má Ústav za to, že zahrnutím kombinačních režimů s obsahem karboplatiny nedojde k významnému ovlivnění výsledku analýzy, a proto zahrnutí režimu s obsahem karboplatiny akceptuje.

**Ústavu v odpovědi na výzvu k součinnosti nebyly předloženy scénáře zvlášť pro režim pembro + CHT oproti CHT a zvlášť účinnost pro pembro + CHT + bevacizumab oproti CHT + bevacizumab se zohledněním vlastní komparativní účinnosti, resp. pro jednotlivé subpopulace pacientek.**

### Extrapolace

Ústav se níže vyjadřuje ke způsobu extrapolace v základním scénáři dle žadatele, který vychází ze souhrnných dat pro cílovou populaci pacientek bez rozlišení vhodnosti k podání bevacizumabu. Žadatel pro základní scénář použil two-piece model pro extrapolaci PFS a TTP, kdy do 37. týdne byla použita výchozí K-M křivka a dále pak log-logistická distribuce. V podání je uvedeno, že one-piece modely nedávaly dobrý vizuální fit pro žádné ze sledovaných ramen. Ústav uvádí, že žadatelem zvolený model předpokládá, že přínosy v PFS mohou být překládány i do OS. Základní scénář two-piece model s cutoffem v 37. týdnu v dlouhodobém měřítku nadhodnocuje přínosy hodnocené intervence a komparátoru, jelikož po dobu 45 let stále zůstává malý podíl pacientů ve stavu PFS, což může poukazovat na potenciální uzdravení pacientů s přetrvávajícím, recidivujícím, metastatickým karcinomem děložního čípku. Žadatel nepředložil podklady, které by podpořili tento modelovaný předpoklad. Ústav podotýká, že dlouhodobé přežívání vyplývající z žadatelem zvolené extrapolace u této podskupiny pacientů je nepravděpodobné <sup>10, Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.</sup>, a proto by v tomto případě byla dle Ústavu vhodnější **extrapolace PFS a TTP one-piece model s log-logistic distribucí.**

**Jelikož Ústavu nebyly předloženy preferované scénáře s nastavením zohlednění zvlášť účinnosti pro pembro + CHT a zvlášť účinnosti pro pembro + bevacizumab + CHT oproti jednotlivým komparátorům, nelze s určitostí říct, že žadatelem zvolená extrapolace by byla vhodná i v Ústavem požadovaných jednotlivých analýzách v závislosti na vhodnosti podání bevacizumabu.**

### Výsledky analýzy

Ústav níže prezentuje výsledek analýzy dle žadatele, založený na souhrnných datech pro cílovou populaci pacientek s karcinomem děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS  $\geq 1$ , tj. jak pro pacientky vhodné k podání bevacizumabu, tak k jeho podání nevhodné, při zohlednění extrapolace dle Ústavu (one-piece model, log-logistic distribuce). Nicméně výsledek tohoto scénáře s ohledem na identifikovatelné cílové populace pacientek není rozhodující pro posouzení nákladové efektivity.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele (one-piece model, log-logistic distribuce) pro cílovou populaci pacientek s karcinomem děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS  $\geq 1$

	Náklady	QALY	$\Delta$ Nákladů	$\Delta$ QALY	ICER (Kč/QALY)
PEM+CHT +/- bevacizumab	2 956 021 Kč	1,87			
CHT +/-bevacizumab	548 467 Kč	1,31	2 407 554 Kč	0,56	<b>4 326 573</b>

Vzhledem k tomu, že byly identifikovány dvě cílové populace pacientek („vhodné/nevhodné k podání bevacizumabu“) a k nim požadované analýzy založené na vlastní komparativní účinnosti v závislosti na přítomnosti bevacizumabu v chemoterapeutickém režimu oproti relevantním komparátorům nebyly předloženy, nelze výsledek založený na souhrnných datech pro cílovou populaci pacientek považovat za zcela odpovídající, jelikož účinnost a náklady pro jednotlivé populace budou odlišné. **V případě řízení o stanovení trvalé úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude Ústav požadovat předložení těchto analýz.**

#### Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře se vztahuje k nastavení dle žadatele (two piece model) a leží nad hodnotou 1,2 milionů Kč/QALY. Scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož Ústav neakceptuje způsob extrapolace dat a zároveň jeho nastavení obsahuje limitace (viz. výše).

#### Nejistota a analýzy senzitivity

Níže prezentované hodnoty ICER odpovídají nastavení základního scénáře dle žadatele (two-piece model 1 897 349 Kč/QALY).

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek cena balení pembrolizumabu (2 254 571 Kč/QALY), časový horizont 15 let (2 546 709 Kč/QALY) a extrapolace PFS a TTD Weibullovou distribucí (2 822 899 Kč/QALY a 2 623 193 Kč/QALY). Při zahrnutí *treatment waning efektu* po 2 letech od ukončení léčby byl ICER ve výši 2 495 475 Kč/QALY a po 5 letech ve výši 2 242 408 Kč/QALY. Předpoklad dlouhodobého efektu terapie i po ukončení léčby pembrolizumabem významně ovlivňuje výsledek ve prospěch pembrolizumabu. Naopak zahrnutí cisplatiny ve 100 % podílu nemělo na výsledek významný vliv (1 897 274 Kč/QALY).

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 0 %.

#### Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústavem požadované analýzy provedené zvláště pro populaci pacientek vhodných k podání bevacizumabu a zvláště pro populaci nevhodných k jeho podání při zohlednění vlastní komparativní účinnosti v závislosti na přítomnosti bevacizumabu v chemoterapeutickém režimu oproti jednotlivým komparátorům nebyly předloženy.

Žadatelem předložená analýza založená na souhrnných účinnostních datech pro cílovou populaci pacientek s karcinomem děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS  $\geq 1$ , tj. jak pro pacientky vhodné k podání bevacizumabu, tak k jeho podání nevhodné neumožňuje řádně s akceptovatelnou mírou nejistoty posoudit, zdali je či není intervence nákladově efektivní v obou identifikovaných subpopulacích (s PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ) v závislosti na vhodnosti k podání bevacizumabu. **V případě řízení o stanovení trvalé úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude Ústav požadovat předložení výše uvedených analýz.**

### **Závěr analýzy**

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity nesplňuje minimální požadavky na kvalitu, neboť Ústavu dosud nebyly předloženy relevantní metodicky správné scénáře a nákladovou efektivitu tak nelze s akceptovatelnou mírou nejistoty vyhodnotit. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci.

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 správná 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 nemohl porovnat, zda je mezi těmito hrazenými postupy takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů lze považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnocené intervence. Přehled analyzovaných terapeutických postupů a jejich poměrů nákladů a přínosů pro účely tohoto srovnání je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

Vzhledem k tomu, že léčivý přípravek KEYTRUDA je vyhodnocen jako vysoce inovativní, není s ohledem na ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno. Prokázání nákladové efektivity bude vyžadováno u případného stanovení trvalé úhrady.

### ***Analýza dopadu na rozpočet***

#### **Základní popis a vstupy do analýzy**

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA v kombinaci se SoC ve srovnání s komparátorem SoC v požadované indikaci perzistentní, recidivující nebo metastazující karcinom děložního hrdla u populace dospělých pacientek, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ . Velikost cílové populace byla na základě SVOD a panelu expertů odhadnuta na 85 pacientů ročně a penetrace na trh představovala 95 až 97 %, což odpovídá celkem 81 až 82 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii a ostatní náklady. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 61 526,75 Kč (návrh žadatele shodný s kalkulací Ústavu). **V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 127,6 až 199 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP KEYTRUDA v kombinaci se SoC odpovídaly 2,9 mil. Kč a léčeného SoC 507,6 tisíc Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

### **Posouzení předložené analýzy**

#### **Odhad počtu léčených pacientů**

Ústav ve výzvě k součinnosti požadoval detailnější objasnění validace počtu pacientů v původně předložené analýze dopadu na rozpočet, jelikož 98 pacientů ročně uvedený v původním podání žadatele byl Ústavem shledán jako nepřezkoumatelný a pravděpodobně nadhodnocený. Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti opravil chybu ve výpočtu odhadu velikosti cílové populace. Nově odhaduje 85 pacientek/rok.

**Ústav odhadovaný počet 85 pacientek/rok považuje za přezkoumatelný a očekávatelný.**

### Komparátor

Ústav, obdobně jako v analýze nákladové efektivity, akceptuje zahrnutí karboplatiny v chemoterapeutickém režimu, jelikož její zahrnutí má minimální vliv na výsledek (viz výsledek scénáře s nulovými náklady na karboplatinu).

Ústav dále předpokládá, že se náklady na SoC v obou ramenech, tj. CHT +/- bevacizumab, budou lišit minimálně a zároveň by ani případné změny v podílu pacientů léčených kombinačním režimem zahrnujícím bevacizumab neměly významně ovlivňovat prezentovaný výsledek dopadu na rozpočet.

### Náklady

Náklady vstupující do analýzy dopadu na rozpočet vycházely z analýzy nákladové efektivity pro cílovou populaci dle žadatele. Ústav předpokládá, že požadované změny v analýze nákladové efektivity budou mít minimální vliv na výsledný dopad na rozpočet, resp. na samotné náklady LP KEYTRUDA, proto pro účely analýzy dopadu na rozpočet vstupující náklady akceptuje.

### Výsledky a nejistota analýzy

Ústav níže prezentuje výsledek analýzy dopadu na rozpočet pro cílovou populaci pacientek, tj. souhrnně bez rozlišení zastoupení bevacizumabu v chemoterapeutickém režimu.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů SoC	85	85	85	85	85
	Náklady SoC (Kč)	31 669 749	43 091 158	43 091 158	43 091 158	43 091 158
	Náklady celkem (Kč)	31 669 749	43 091 158	43 091 158	43 091 158	43 091 158
Svět s intervencí	Počet pacientů SoC	4	3	3	3	3
	Počet pacientů HI+SoC	81	82	82	82	82
	Náklady SoC (Kč)	1 583 487	1 626 729	1 436 372	1 436 372	1 436 372
	Náklady HI+SoC (Kč)	157 695 249	239 234 534	240 616 511	240 616 511	240 616 511
	Náklady VILP (Kč)	125 867 143	192 398 275	193 526 747	193 526 747	193 526 747



		159 278	240 861	242 052	242 052	242 052
	Náklady celkem (Kč)	736	263	883	883	883
	<b>Dopad na rozpočet (Kč)</b>	<b>127 608</b>	<b>197 770</b>	<b>198 961</b>	<b>198 961</b>	<b>198 961</b>
		<b>987</b>	<b>105</b>	<b>726</b>	<b>726</b>	<b>726</b>
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč) *		75 657	117 255	117 961	117 961	117 961
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč) **		502	003	497	497	497
		133 989	214 150	225 350	235 298	245 246
		437	998	285	372	458

HI – hodnocená intervence

\* 50 % podíl testovaných s PD-L1 a CPS $\geq$  1

\*\* meziroční nárůst incidence 5 %

### Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 21. 12. 2022 (č. j. sukl281196/2022, dokument s názvem Odpověď na výzvu\_Keytruda\_cervix\_2022-12-20\_OBCHODNÍ\_TAJEMSTVÍ.pdf; oddělené farmaceutické náklady na VILP uvedeny na straně č. 35, v Tabulce III-11 Dopad do rozpočtu – situace s pembrolizumabem – OT, poslední řádek „náklady pembro“) předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Na základě výsledku tohoto scénáře lze uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.

### Posouzení výše dopadu na rozpočet dle rozhodovací praxe Ústavu

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 provedl srovnání se skutkově obdobnými případy, přičemž výše dopadu na rozpočet se jeví jako vyšší.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS207032/2013	AVASTIN	ca ovaríí	21,0–74,7 mil. Kč
SUKLS167409/2016	LYNPARZA	ca ovaríí	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS284412/2019	AVASTIN	ca ovaríí	46,7–48,4 mil. Kč
SUKLS71238/2020	AVASTIN	ca děložního čípku	50,8–50,8 mil. Kč

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 č. j. 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 výše uvedeným 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.**

Vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, v souladu s ustanovením § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění náklady z prostředků zdravotního pojištění vynaložené na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku poskytovaného pojištěncům po dobu platnosti rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady nesmí přesáhnout výši uvedenou v analýze dopadu do rozpočtu, která byla podkladem pro rozhodnutí Ústavu.

### **Závěr analýzy**

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA v kombinaci s SoC ve srovnání s komparátorem SoC v požadované indikaci perzistentní, recidivující nebo metastazující karcinom děložního hrdla u populace dospělých pacientek, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$  odhaduje 81 až 82 léčených pacientek a ukazuje výsledek ve výši 127,6 až 199 milionů Kč v prvních pěti letech.

Žadatel předložil v režimu obchodního tajemství scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy a lze na základě něj uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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 v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu k léčbě dospělých pacientek s perzistentním, recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ , a které nebyly dříve léčeny systémovou chemoterapií a současně nejsou vhodné ke kurativní léčbě. Léčba je hrazena u pacientek se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG. Léčba pembrolizumabem se ukončuje po 35. cyklu terapie nebo při zjištění progresu verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie či při netoleranci léčby pembrolizumabem. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

### ***Ústavem stanovené podmínky úhrady***

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) téhož zákona a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil LP KEYTRUDA tyto podmínky úhrady:

#### **S**

**P:** Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s chemoterapií (zahrnující platinový derivát + paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu v léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS více nebo rovno 1 u dospělých pacientek s výkonnostním stavem 0-1 dle ECOG, které nebyly dříve léčeny systémovou chemoterapií pro rekurentní nebo metastatické onemocnění a současně nejsou vhodné ke kurativní léčbě (operační léčba a/nebo radioterapie). Kombinace pembrolizumabu se samotnou chemoterapií je hrazena pouze pacientkám nevhodným k léčbě bevacizumabem.

Léčba pembrolizumabem se ukončuje po vyčerpání maxima 35 cyklů terapie nebo při zjištění progresu verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie či při netoleranci léčby pembrolizumabem. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

### ***Odůvodnění podmínek úhrady***

#### Preskripční omezení:

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „S“. Navíc uvedený léčivý přípravek je posouzen Ústavem jako vysoce inovativní a mezi podmínkami úhrady těchto přípravků je dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vždy podání na specializovaném pracovišti. Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku symbol „E“ (nepřenositelnost preskripce), 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 pracovištích předepisoval uvedený léčivý přípravek jiný lékař než specialista v terapii karcinomu děložního hrdla.

#### Indikační omezení:

Ústavem stanovené znění indikačního omezení je v souladu se zněním platného SmPC<sup>1</sup> léčivého přípravku KEYTRUDA a designem registrační studie<sup>14,15</sup>.

Upřesnění kombinačního chemoterapeutického režimu (paklitaxel + cis-/karboplatina), výkonnostního stavu pacientek (0-1 dle ECOG) a maximální délky terapie (do vyčerpání maxima 35 cyklů terapie pembrolizumabem nebo při zjištění progresu verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů) vychází především z designu registrační studie KEYNOTE-826<sup>14,15</sup>.

Ústav v souladu s podáním žadatele ze dne 4. 5. 2023 blíže specifikoval v indikačním omezení požadovanou populaci pacientů k podání LP KEYTRUDA slovním spojením „*pro rekurentní nebo metastatické onemocnění*“, aby bylo v klinické praxi na první pohled patrné, pro jakou léčebnou linii je LP určen. Ústav dále v indikačním omezení specifikoval podmínku nevhodnosti ke kurativní léčbě slovním

spojením „operační léčba a/nebo radioterapie“. Uvedená upřesnění vychází z designu registrační studie KEYNOTE-826<sup>14,15</sup>.

K upřesnění podmínky úhrady kombinace pembrolizumabu se samotnou chemoterapií Ústav uvádí, že v současnosti je za nejúčinnější (a současně hrazenou) terapii v požadované indikaci považován kombinační režim **chemoterapie** (paklitaxel + cis-/karboplatina) + **bevacizumab**<sup>5-7</sup>. Nicméně z důvodu četně se vyskytujících závažných NÚ cílené léčby bevacizumabem (především gastrointestinální perforace, anální/urogenitální fistuly), které mohou být významně prohloubeny jak souběžnou chemoterapií (ale i předchozí RT)<sup>1</sup>, je v klinické praxi přítomna významná populace pacientů léčených pouze chemoterapií. Z důvodů uvedených v části „Limitace klinické evidence“ nebude kombinační režim pembrolizumab + chemoterapie (bez bevacizumabu) hrazen u pacientek vhodných k podání bevacizumabu. Srovnání kombinačních režimů pembrolizumab + chemoterapie vs. bevacizumab + chemoterapie nebylo předmětem tohoto hodnocení a Ústavu nejsou tyto důkazy ani z vlastní činnosti známy. Rovněž žadatel ve svém podání ze dne 21. 12. 2022 uvedl, že úhradu pro tuto populaci pacientek nepožaduje.

#### 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 pro léčbu pokročilého karcinomu děložního hrdla.**

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 (viz část „Závěr k terapeutické zaměnitelnosti“) odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky pembrolizumab pro léčbu pokročilého karcinomu děložního hrdla, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění, která 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 vyšší (57 235,19 Kč) než návrh žadatele (53 995,50 Kč) a pro výši úhrady je tak rozhodný návrh žadatele.

Ústav **stanovil** 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) a § 34 odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

## S

**P:** Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s chemoterapií (zahrnující platinový derivát + paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu v léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS více nebo rovno 1 u dospělých pacientek s výkonnostním stavem 0-1 dle ECOG, které nebyly dříve léčeny systémovou chemoterapií pro rekurentní nebo metastatické onemocnění a současně nejsou vhodné ke kurativní léčbě (operační léčba a/nebo radioterapie). Kombinace pembrolizumabu se samotnou chemoterapií je hrazena pouze pacientkám nevhodným k léčbě bevacizumabem.

Léčba pembrolizumabem se ukončuje po vyčerpání maxima 35 cyklů terapie nebo při zjištění progresu verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie či při netoleranci léčby pembrolizumabem. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

### Odůvodnění:

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky první dočasné úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek splňuje kritéria uvedená v ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, lze jej považovat za vysoce inovativní léčivý přípravek. Dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění se výše a podmínky první dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku stanoví na dobu 3 let.

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 v. r.  
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení  
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 13.6.2023  
Vyhотовeno dne 13.6.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová