



Vyvěšeno dne: 11. 5. 2021

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. 9 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 § 39f, § 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

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, Vinohrady, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

t a k t o

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

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

podané dne **20. 8. 2020** společností:

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 „žadatel“)

po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 9, § 39b, § 39c a § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění

1.

nezařazuje léčivý přípravek:

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

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.** o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“)

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a dle ustanovení § 44 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 67 908,18 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pembrolizumab je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů za kumulativního splnění následujících podmínek: a) nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1; b) výkonnostní stav pacienta dle ECOG je 0-1.

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením. V případě nutnosti ukončení léčby některé složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena léčba v délce maximálně 24 měsíců.

První dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 2 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 24 měsíců ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.

Odůvodnění

Dne 20. 8. 2020 Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku:

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

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS209443/2020.

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 31. 8. 2020 obdržel Ústav pod č. j. sukl218530/2020 podání žadatele obsahující zápis z panelu expertů pro léčbu pacientů s R/M HNSCC jako doplnění žádosti o stanovení výše a podmínek dočasné úhrady pro předmětný léčivý přípravek.

K tomu Ústav uvádí, že vzal předložené podklady na vědomí.

Dne 1. 9. 2020 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl219452/2020 cenové reference a podklady pro stanovení výše úhrady.

Dne 3. 11. 2020 Ústav vyzval účastníka řízení Merck výzvou k součinnosti č. j. sukl277393/2020 k opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v poskytnutí údajů potřebných pro rozhodnutí (dále též „Výzva k součinnosti“) a stanovil mu pro tento účel lhůtu 10 dnů od doručení výzvy spolu s usnesením.

Dne 12. 11. 2020 Ústav obdržel pod č. j. sukl287535/2020 žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na dobu 30 dní nebo do dodání pokladů požadovaných Ústavem ve výzvě k součinnosti ze dne 3. 11. 2020.

Dne 13. 11. 2020 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl287813/2020 předmětné správní řízení přerušil do doby doplnění potřebných podkladů, nejdéle však do dne 17. 12. 2020.

Dne 16. 12. 2020 obdržel Ústav pod č. j. sukl317825/2020 a č. j. sukl318332/2020 (v režimu obchodního tajemství) vyjádření účastníka řízení Merck obsahující odpověď na Výzvu k součinnosti.

K předloženým podkladům se Ústav vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“. Část podkladů byla předložena v režimu obchodního tajemství, proto je Ústav nezveřejnil.

Dne 17. 12. 2020 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 16. 12. 2020 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 26. 1. 2021 Ústav vložil do spisu další důkazy pod č. j. sukl23244/2021 a vydal první hodnotící zprávu (dále také „1. HZ“) č. j. sukl23274/2021, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, sukl23288/2021 ze dne 26. 1. 2021. 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 obdržel Ústav níže uvedené podání žadatele.

Pro úplnost Ústav uvádí, že v předmětné 1. HZ Ústav navrhl zamítnutí žádosti o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady z důvodu nepředložení závazků uzavřených mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami.

Dne 28. 1. 2021 Ústav obdržel žádost žadatele o v pořadí druhé přerušení předmětného správního řízení na dobu 60 dní nebo do dodání chybějícího závazku na základě závěru 1. HZ.

Dne 28. 1. 2021 Ústav výše uvedené žádosti vyhověl a usnesením č. j. sukl25856/2021 předmětné řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne 18. 3. 2021 Ústav obdržel smlouvu o závazku k zajištění povinností v souvislosti s dočasnou úhradou vysoce inovativního léčivého přípravku KEYTRUDA, uzavřenou mezi: Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, RBP, zdravotní pojišťovna, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, všechny zastoupené Ing. Marcelou Malinovou, bytem Polní 331, Hostouň (dále též „Svaz zdravotních pojišťoven“ nebo „Svaz“) a držitelem rozhodnutí o registraci, uzavřenou dne 16. 3. 2021 (č. j. sukl81586/2021).

Dne 29. 3. 2021 Ústav obdržel pod č. j. sukl93108/2021 žádost žadatele o v pořadí třetí přerušení předmětného správního řízení na dobu 32 dní nebo do dodání chybějícího závazku na základě závěru hodnotící zprávy. Žadatel uvádí, že důvodem žádosti o přerušení je prodloužení jednání směřující k finalizaci smlouvy o závazku mezi žadatelem a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou České republiky (dále jen „VZP“) s ohledem na obtížnou epidemiologickou situaci a lock down.

Dne 30. 3. 2021 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl94266/2020 správní řízení přerušil do doby doplnění potřebných podkladů, nejdéle však do dne 5. 5. 2021. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne **3. 4. 2021** do dne doručení tohoto usnesení pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 30. 4. 2021 Ústav obdržel smlouvu o závazku k zajištění povinností v souvislosti s dočasnou úhradou vysoce inovativního léčivého přípravku KEYTRUDA, uzavřenou mezi VZP a držitelem rozhodnutí o registraci, uzavřenou dne 30. 4. 2021 (č. j. sukl130413/2021).

Dne 3. 5. 2021 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 30. 4. 2021 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 7. 5. 2021 Ústav vydal druhou hodnotící zprávu č. j. sukl135904/2021, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl135906/2021. 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. Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne 7. 5. 2021 Ústav obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém se vzdává práva na vyjádření se ke druhé hodnotící zprávě.

Dne 10. 5. 2021 Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém vzdává práva na vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí.

Dne 10. 5. 2021 Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém se vzdává práva na vyjádření se k druhé hodnotící zprávě.

Ústav vzal výše uvedená vyjádření účastníků na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL [cit. 2021-01-04]. Dostupná z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. ATC/DDD Index. www.whocc.no [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (pembrolizumab) 2020-12-17 [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
3. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně. linkos.cz. O nádorech hlavy a krku. [Online] [cit. 2021-01-04] Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/o-nadorech-hlavy-a-krku/>
4. Zhoubné novotvary hlavy a krku, Modrá kniha České onkologické společnosti verze 27, platnost od 1. 3. 2021. [Cit. 2021-03-05] Dostupné z: <http://www.linkos.cz>
5. NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Head and Neck Cancers, Version 3.2021, [cit. 2021-03-05], dostupné z: www.nccn.org

6. ESMO SCCN Clinical practice guidelines. esmo.org. [Online] [cit. 2021-01-04] Dostupné z: <https://www.esmo.org/guidelines/head-and-neck-cancers/squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck>.
7. Parker C. et al, ESMO Guidelines Committee, HNSCC [cit. 2021-01-04], dostupné z <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-195-1>
8. Vermorken J. B. et al., Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer, *The new england journal of medicine*, 2008, 359, dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802656>
9. Burntness et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019, 394:1915–28.
10. Úmrtnostní tabulky ČR [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje-2018-2019>
11. Advisory Board KEYTRUDA (pembrolizumab), zápis ze dne 10. 12. 2019
12. EMA: Public Assessment Report, KEYTRUDA, 17 October, 2019
13. Rozhodnutí o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku OPDIVO, sp. zn. SUKLS190182/2018, které nabylo právní moci dnem 7. 2. 2020
14. NICE, Final appraisal document, Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma, September, 2020
15. SMC, pembrolizumab, August 2020
16. Podklady pro stanovení výše úhrady založené do spisové dokumentace dne 1. 9. 2020 pod č. j. sukl219452/2020

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.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem správního řízení je žádost o stanovení dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku KEYTRUDA v následující indikaci:

- *monoterapie nebo kombinace s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 .*

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

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

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

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

Postavení přípravku v managementu léčby

Modrá kniha⁴

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

U pacientů vhodných k paliativní chemoterapii je režim zvolen s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta, vedlejším onemocněním, terapeutickému cíli i preferenci pacienta. Přínos chemoterapie ve smyslu prodloužení života je obecně velmi sporný, rozdíly mezi jednotlivými režimy jsou pouze v toxicitě. Jediným režimem, který prokázal v randomizované studii fáze III EXTREME prodloužení celkového přežití je kombinace **cisplatina – 5-fluorouracil-cetuximab**, (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce). Česká doporučení uvádí i použití pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby s tím, že dosud nebylo rozhodnuto o úhradě v dané indikaci.

NCCN⁵

Preferovaným režimem u pacientů s rekurentním, inoperabilním nebo metastatickým HNSCC (vyjma karcinomu nasofaryngu) doporučeným v první linii je kombinovaný režim cetuximab-platina-5-FU, dále imunoterapie v kombinaci s platinou/5-FU nebo monoterapie u pacientů s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 (kategorie 1). Jako výčet možných režimů v první linii jsou pak v doporučení uvedeny monoterapie cisplatinou, karboplatinou, taxanem, 5-FU, metotrexátem, cetuximabem, kapecitabinem a pro kombinační léčbu jsou uvedeny režimy na bázi cisplatiny a karboplatiny platiny (v kombinaci s 5-FU nebo taxanem).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY		
Non-Nasopharyngeal Cancer: Recurrent, Unresectable, or Metastatic (with no surgery or RT option)		
• The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).		
Lip, Oral Cavity, Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, Occult Primary		
Preferred Regimens (First-Line)	Other Recommended Regimens (First-Line)	Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)
<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU^{2,29} (category 1) • Immunotherapy <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU^{3,30} (category 1) • Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥ 1)^{30,31} (category 1 if CPS ≥ 20) 	Combination Therapy <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/cetuximab³⁶ • Cisplatin or carboplatin/docetaxel³⁷ or paclitaxel³⁵ • Cisplatin/5-FU^{38,39} • Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab⁴⁰ • Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab⁴¹ Other Recommended Regimens (Subsequent-Line) <ul style="list-style-type: none"> • Combination Therapy or Single Agents <ul style="list-style-type: none"> • See preferred and other recommended first-line therapy options above • Targeted Therapy <ul style="list-style-type: none"> • Afatinib⁵⁰ if disease progression on or after platinum therapy (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • For select ethmoid/maxillary sinus cancers (small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNJC with neuroendocrine features): <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide¹⁴ • Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B)
Preferred Regimens (Subsequent-Line)		
<ul style="list-style-type: none"> • Immunotherapy (if not previously used) <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab²⁴ if disease progression on or after platinum therapy (category 1) • Pembrolizumab³³⁻³⁵ if disease progression on or after platinum therapy (category 1) 		

ESMO⁶

U rekurentních případů onemocnění je standardem paliativní chemoterapie. Léčba v první linii by měla zahrnovat kombinaci cetuximabu a cisplatiny nebo karboplatiny a 5-FU. U pacientů špatně tolerujících kombinovanou chemoterapii lze využít mono-chemoterapii. Akceptovatelnou léčbou je i týdenní podávání metotrexátu.

Identifikace relevantních komparátorů

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

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

Ústav rovněž doplňuje, že metotrexát nemá stanovené indikační omezení a terapie HNSCC je uvedena jako jedna z indikací v platném SPC¹ (viz např. LP METHOTREXAT ACCORD). Ústav akceptuje vyjádření žadatele, že v první linii léčby není monoterapie preferovanou variantou a nepovažuje metotrexát za relevantní komparátor, viz i rozhodnutí v řízení s LP OPDIVO vedené pod spisovou značkou SUKLS190182/2018¹³.

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

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Klinická studie KEYNOTE-048⁹

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

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

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

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

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

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

Primární parametr	Pembro n=257	Cetux – CHT n=255	Pembro + CHT n=242	Cetux – CHT n=235
OS*				
Medián v měs. (95 % CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)

HR 95 % CI; p-hodnota	0,74 (0,61; 0,90); p = 0,00133		0,65 (0,53; 0,80); p= 0,00002	
PFS**				
Medián v měs. (95 % CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
HR 95 % CI; p-hodnota	1,13 (0,94; 1,36); p = 0,89580		0,84 (0,69; 1,02); p = 0,03697	

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

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

Bezpečnost:

Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší se vyskytovaly v zastoupení 17 % (51/300), 72 % (198/276) a 69 % (199/287) ve skupině léčené pembrolizumabem v monoterapii, v kombinaci s chemoterapií, respektive ve skupině pacientů léčených cetuximabem v kombinaci s chemoterapií. Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby ve studii se vyskytly u 12 % (36/300), 33 % (90/276) a 28 % (79/287) pacientů v příslušných skupinách.

Závěr:

Podkladovou studií KEYNOTE-48 bylo prokázáno, že pembrolizumab v monoterapii nebo kombinaci s cisplatinou (nebo karboplatinou) a 5-FU podávaný v první linii léčby prodlužuje celkové přežití u dospělých pacientů s metastazujícím nebo neresekovatelným recidivujícím HNSCC, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ve srovnání s léčbou cetuximabem v kombinaci s chemoterapií. Výsledky celkového přežití nebyly ve studii podpořeny výsledky v parametru PFS, a to jak v monoterapii, tak i v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s cetuximabem v kombinaci s chemoterapií. Absence přínosu pro medián PFS za současného (statisticky i klinicky) významného přínosu pro medián celkového přežití OS souvisí s povahou posuzované imunoterapie, pro kterou je charakteristický fenomén pseudoprogrese po zahájení terapie a „opožděný nástup“ přínosu oproti chemoterapii.

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

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

Síťová-metaanalýza (NMA)

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

Žadatel doložil formou obchodního tajemství nepřímé srovnání pembrolizumabu (v monoterapii/kombinaci) vs samotná chemoterapie (platina + 5-FU). NMA bylo však provedeno pro

celou PD-L1 pozitivní populaci s CPS ≥ 1 , nikoliv separátně pro podskupinu pacientů s lokalizací nádorů mimo dutinu ústní.

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

Ústav i s přihlédnutím k vyšší míře nejistoty vyplývající ze samotné NMA (malý počet pacientů v jednotlivých studiích, většina zařazených studií je starších než 10 let, populace zahrnuté ve studiích jsou odlišné, než populace zahrnutá v KEYNOTE-048) a nejistoty plynoucí z dodatečné analýzy podskupin studie (nádory vně/uvnitř dutiny ústní) akceptuje postup, kdy se účinnost komparátoru platina+5-FU srovná s účinností komparátoru cetuximab+platina+5-FU ve studii. Obdobný postup byl s přijetím určité míry nejistoty akceptován i britskou agenturou NICE¹⁴.

Hodnocení zahraničních autorit:

Britská agentura NICE¹⁴ doporučila úhradu pembrolizumabu u pacientů s HNSCC, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 za podmínek, že bude podáván pouze v monoterapii po dobu 2 let nebo do progresu onemocnění, a pokud držitel registrace poskytne dohodnutou slevu.

Skotská agentura SMC¹⁵ doporučila úhradu pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a 5-FU v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího HNSCC u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Léčba pembrolizumabem je omezena na dobu dvou let.

Údaje z klinické praxe

Nepředloženy.

Limitace klinické evidence

Ústav neshledal přítomnost závažných limitací, které by byly na překážku stanovení dočasné úhrady posuzovanému léčivému přípravku KEYTRUDA.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele:

Žadatel navrhuje posouzení LP KEYTRUDA v posuzované indikaci jako vysoce inovativního a žádá o stanovení první dočasné úhrady.

LP KEYTRUDA splňuje kritéria definovaná v ustanovení § 40 odst. 2 písm. c) bod 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. v návaznosti na ustanovení § 27 odst. 2 písm. a) téže vyhlášky: „snížení úmrtnosti pacientů alespoň o 20 %“.

Hodnocení Ústavu:

Dle výsledků studie KEYNOTE-048⁹ byl medián celkového přežití pacientů v kontrolním rameni v populaci s CPS ≥ 1 roven 10,3 měsíců. Věkový medián populace pacientů ve studii byl 61 let v kontrolním rameni. Úmrtnostní tabulky Českého statistického úřadu uvádí naději dožití pro

populaci ve věku 60 let v roce 2019 pro muže zaokrouhleně 20 let a pro ženy 24 let¹⁰. V porovnání s mediánem přežití v podkladové studii přibližně 1 rok, tak můžeme konstatovat, že metastatický nebo neresekovatelný rekurentní HNSCC u pacientů s CPS ≥ 1 zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 %. Dané onemocnění tedy splňuje definici vysoce závažného onemocnění dle ustanovení § 2 písm. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Z podkladové studie KEYNOTE-048⁹ vyplývá, že riziko úmrtí je pro kombinaci pembrolizumabu a chemoterapie (platina + 5-FU) nižší o **35 %**, než pro chemoterapii samotnou (HR = 0,65). Dále rovněž studie prokázala snížení rizika úmrtí pro pembrolizumab v monoterapii vs. cetuximab v kombinaci s chemoterapií o **26 %** (HR = 0,74). V obou případech tedy posuzovaný přípravek snižuje úmrtnost o více než 20 %.

Další hrazenou intervencí v předmětné indikaci je kombinace platina+5-FU. Přímé srovnání léčby pembrolizumabem v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií a tímto režimem není k dispozici. Dostupná data z randomizované klinické studie fáze III EXTREME⁸ ale srovnávají režim platina+5-FU a režim cetuximab+platina+5-FU, který je současně použit v kontrolním rameni studie KEYNOTE-048. Celkové přežití pozorované ve studii KEYNOTE-048 v kontrolním rameni (cetuximab + chemoterapie) je přitom konzistentní s výsledky přežití v odpovídajícím rameni ve studii EXTREME. Lze tedy předpokládat, že minimálně stejného snížení úmrtnosti (35 a 26 %) by bylo dosaženo při porovnání léčby pembrolizumabem oproti léčbě chemoterapií bez cetuximabu. Výše uvedené bylo potvrzeno i výsledky provedené síťové meta-analýzy.

Závěr Ústavu: Posuzovaný léčivý přípravek splňuje odborná kritéria vysoké inovativnosti, jelikož vyhovuje podmínce ustanovení § 40 odst. 2 písm. c) bod 2 v návaznosti na ustanovení § 27 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav dále konstatuje, že v předmětném správním řízení žadatel předložil závazek uzavřený mezi držitelem rozhodnutí o registraci předmětného přípravku a zdravotními pojišťovnami, kterým doložil, jakým způsobem zajistí náležitosti uvedené v ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

S ohledem na výše uvedené Ústav stanovuje léčivému přípravku KEYTRUDA v posuzované indikaci první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění. První dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 24 měsíců od vykonatelnosti rozhodnutí v předmětném správním řízení.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti:

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku.

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 neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných, a proto posuzovaný léčivý přípravek do žádné referenční skupiny nezařazuje.

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

Nebyla identifikována.

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

Návrh žadatele:

9,5238 mg.

Posouzení Ústavu:

ODTD léčivé látky pembrolizumab byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) a § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SPC¹.

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

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ²	Doporučené dávkování dle SPC ¹
pembrolizumab	L01XC18	9,5238 mg	cyklicky	-	200 mg á 3 týdny

Doporučené postupy ³ uvádí stejné dávkování jako SPC.

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

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

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele:

Nepožaduje.

Posouzení Ústavu:

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

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

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

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

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Maximální cena byla stanovena ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS53626/2019 ve výši 67 908,18 Kč. Změna maximální ceny léčivého přípravku KEYTRUDA není předmětem posouzení v tomto správním řízení.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Výše úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku byla stanovena dle ustanovení § 44 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb., neboť posuzovaný léčivý přípravek splňuje podmínky ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 40 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Cenové srovnání bylo provedeno pro každou sílu a velikost balení zvlášť. Do cenového srovnání byly zařazeny všechny posuzované přípravky v odpovídající síle a velikosti balení s možnou odchylkou podle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

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 2020.

Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou u každé odpovídající síly a velikosti balení posuzovaného přípravku:

Léčivý přípravek	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Cena výrobce/jednotku lékové formy	Země
KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	100 mg	1 injekční lahvička	67 908,18 Kč	67 908,1800 Kč	Česká republika

* cena výrobce v České republice

Výše úhrady za balení posuzovaného přípravku:

KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML 67 908,18 Kč

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2020 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

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

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

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je ve stejné výši jako návrh žadatele (67 908,18 Kč) a pro výši úhrady je rozhodné stanovisko Ústavu.

Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název LP	Doplňek názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)	Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)	Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	67 908,18	67 908,18	77 136,78

Informativní přepočtení 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

Dne 16. 12. 2020 Ústav vložil do spisu odpověď žadatele (č. j. sukl317825/2020) na výzvu k součinnosti (č. j. sukl277393/2020). Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktuálním farmakoekonomickým podkladům.

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku KEYTRUDA (pembrolizumab) v monoterapii nebo v kombinaci s platinou a fluoruracilem ve srovnání s komparátorovými režimy

cetuximab+cisplatina+flourouracil a cisplatina+fluorouracil v 1. linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC) u populace dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS \geq 1 byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl partitioned-survival model, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie KEYNOTE-048, Burntness et al., 2019⁹. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí lognormální (HNSCC v oblasti dutiny ústní) a log-logistické (HNSCC mimo dutinu ústní) funkce pro OS a exponenciální funkce pro PFS. Doba na léčbě (ToT) byla odvozena přímo z podkladové studie (bez extrapolace), jelikož délka sledování přesáhla možnou délku podávání. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie KEYNOTE-048, Burntness et al., 2019 a Checkmate 1414, Ferris et al., 2019, kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické 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 F-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring, náklady ve stavu bez progresu a po progresu, náklady na další linie léčby, náklady spojené s koncem života a náklady na PD-L1 testování. Zdrojem pro určení nákladů byly aktuální vyhlášky 268/2019 Sb. a Seznam cen a úhrad, náklady na hospitalizaci byly čerpány z číselníku IR-DRG pro rok 2020. Náklady na hodnocený přípravek zohledňují navržené cenové ujednání a jsou předmětem obchodního tajemství.

V žadatелеm představeném základním scénáři pro pembrolizumab v monoterapii hodnota ICER činila 440 727 Kč/QALY pro HNSCC v oblasti dutiny ústní (ve srovnání s komparátorem cetuximab+cisplatina+5-FU) a 598 533 Kč/QALY pro HNSCC mimo dutinu ústní (ve srovnání s komparátorem cisplatina+5-FU). Pro režim pembrolizumab+platina+5-FU činila hodnota ICER 691 061 Kč/QALY pro HNSCC v oblasti dutiny ústní a 427 308 Kč/QALY pro HNSCC mimo dutinu ústní. Oba scénáře zohledňují nabídku cenového ujednání. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Údaje o účinnosti

Srovnání s komparátorem platina+5-FU na základě network-metaanalýzy (NMA) je zatížené vysokou nejistotou (malý počet pacientů v jednotlivých studiích, většina zařazených studií je starších než 10 let, některé dokonce 25 let, populace zahrnuté ve studiích jsou odlišné, než populace zahrnutá v KEYNOTE-048) a mohou tak nadhodnocovat benefit pembrolizumabu. Proto žadatel uvažoval účinnost komparátoru platina+5-FU srovnatelnou s účinností komparátoru cetuximab+platina+5-FU ve studii KEYNOTE-048. Tento postup se jeví v souladu s výsledky studie EXTREME⁸, ve které byly přínosy režimu cetuximab+cisplatina+5-FU ve srovnání s režimem cisplatina+5-FU vyšší pouze u podskupiny pacientů s HNSCC v oblasti dutiny ústní. Uvedený postup je rovněž zatížený nejistotou, jelikož může nadhodnocovat přínosy režimu cisplatina+5-FU, z důvodu nedostupnosti jiných vhodných důkazů jej však Ústav akceptuje.

Cílová populace

Dle doporučených postupů^{4,5,6} i panelu expertů, předloženého žadatelem¹¹ je režim cetuximab+cisplatina+5-FU používán pouze pro HNSCC v oblasti dutiny ústní. Pro pacienty s nádorovým onemocněním mimo dutinu ústní se používá režim cisplatina+5-FU. Proto žadatel předložil separátní scénáře pro jednotlivé podskupiny pacientů ze studie KEYNOTE-048.

Údaje o kvalitě života

Žadatel utility pro stav bez progresu modeloval dle hodnot utilit z klinické studie KEYNOTE-048 s využitím regresního modelu. Pro stav progresu uvažoval žadatel hodnoty utility dle studie Checkmate 1414 vzhledem k tomu, že utilita pro stav progresu získaná ze studie KEYNOTE-048 může (vzhledem k otevřenému designu studie KEYNOTE-048 a faktu, že kvalita života byla hodnocena pouze u pacientů 30 dní po progresi, nezohledňuje tedy pozdější možný pokles kvality života) nadhodnocovat přínosy hodnocené intervence. Ústav tento postup akceptuje.

Náklady

Žadatel uvažoval náklady na pembrolizumab zohledňující návrh cenového ujednání. Ústav uvádí, že jelikož ke dni vydání hodnotící zprávy neobdržel souhlas plátců zdravotní péče s cenovým ujednáním navrženým žadatelem, nepovažuje žadatelem uvažované náklady na pembrolizumab za relevantní.

Scénář s náklady na pembrolizumab zohledňující výši úhrady dle aktuálního seznamu cen a úhrad žadatel nepředložil.

Výsledky analýzy

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele (se zohledněním cenového ujednání)

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Pembrolizumab monoterapie	obch. tajemství	obch. tajemství	obch. tajemství	-	-
Cetuximab+cisplatina+5-FU	656 384	1,16	obch. tajemství	obch. tajemství	440 727

Ciplatina+5-FU	353 758	0,81	obch. tajemství	obch. tajemství	598 533
----------------	---------	------	--------------------	--------------------	----------------

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Pembrolizumab+platina+5-FU	obch. tajemství	obch. tajemství	obch. tajemství	-	-
Cetuximab+ciplatina+5-FU	701 114	0,99	obch. tajemství	obch. tajemství	691 061
Ciplatina+5-FU	354 891	0,78	obch. tajemství	obch. tajemství	427 308

Scénáře se zohledněním veřejné výše úhrady žadatel nepředložil.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledky těchto scénářů leží pod hodnotou 1,2 milionů Kč/QALY, viz výše výsledek analýzy nákladové efektivity. Scénáře nejsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť nebyla doručena souhlasná vyjádření plátců.

Nejistota a analýzy senzitivity

Žádný scénář předložený v analýze senzitivity nepřesahuje hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY. Nejvýraznější vliv na výši ICER má změna plochy povrchu těla a věk. V alternativních scénářích uvažoval žadatel zkrácení časového horizontu, změnu dávkování, Weibullovu extrapolaci parametru OS a hodnotu utility ve stavu progresu dle studie KEYNOTE-048. Největší vliv na výši ICER mělo zkrácení časového horizontu na 10 let, ani tyto scénáře však nepřekročily ICER 1,2 milionu Kč/QALY.

Žadatel rovněž předložil prahovou analýzu s poklesem nákladů na nivolumab v následné terapii u podskupiny pacientů s HNSCC mimo dutinu ústní, vzhledem k uzavřenému cenovému ujednání. Z analýzy vyplývá, že ani při nulových nákladech na nivolumab nedojde k překročení hodnoty ICER 1,2 milionu Kč/QALY.

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu pro pembrolizumab v monoterapii s pravděpodobností 67 % u HNSCC v oblasti dutiny ústní a 95 % mimo dutinu ústní. Pro pembrolizumab+platina+5-FU je predikovaná nákladová efektivita 67 % u HNSCC v oblasti dutiny ústní a 99 % mimo dutinu ústní.

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav uvádí, že za zásadní limitace předložené analýzy nákladové efektivity považuje především náklady na pembrolizumab, jelikož Ústavu nebyl předložen důkaz o uzavření cenového ujednání.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku KEYTRUDA v monoterapii ve srovnání s komparátorem cetuximab+cisplatina+5-FU u populace dospělých pacientů s HNSCC v oblasti dutiny ústní ukazuje ICER ve výši 440 727 Kč/QALY. Ve srovnání s režimem cisplatina+5-FU u populace pacientů s HNSCC mimo dutinu ústní ukazuje ICER ve výši 598 533 Kč/QALY. Pro kombinaci pembrolizumab+platina+5-FU je výše ICER 691 061 Kč/QALY ve srovnání s režimem cetuximab+cisplatina+5-FU (HNSCC v oblasti dutiny ústní) a 427 308 Kč/QALY ve srovnání s režimem cisplatina+5-FU (HNSCC mimo dutinu ústní). **Léčivý přípravek nelze, vzhledem k výše uvedeným limitacím (absence souhlasu plátců s navrženým cenovým ujednáním), 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 správní řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav 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 LP 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

Dne 16. 12. 2020 Ústav vložil do spisu odpověď žadatele (č. j. sukl317825/2020) na výzvu k součinnosti (č. j. sukl277393/2020). Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktuálním farmakoekonomickým podkladům.

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA ve srovnání s komparátorem mix chemoterapeutických režimů (cetuximab+cisplatina+5-FU, cisplatina+5-FU) v 1. linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC) u populace dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS \geq 1. Velikost cílové populace byla na základě dat z databáze SVOD a expertního panelu odhadnuta na 116 – 132 pacientů a penetrace na trh představovala 40 až 65 %, což odpovídá celkem 46 až 86 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii, administraci a testování PD-L1. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek zohledňují navržené cenové ujednání a jsou předmětem obchodního tajemství.

V žadatелеm představené analýze je dopad na rozpočet předmětem obchodního tajemství. Celkové přímé náklady na léčbu 1 pacienta léčeného přípravkem KEYTRUDA zohledňují navržené cenové ujednání a jsou předmětem obchodního tajemství. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Náklady

Žadatel uvažoval náklady na pembrolizumab zohledňující návrh cenového ujednání. Ústav uvádí, že jelikož ke dni vydání hodnotící zprávy neobdržel souhlas plátců zdravotní péče s cenovým ujednáním navrženým žadatelem, nepovažuje žadatelem uvažované náklady na pembrolizumab za relevantní.

Scénář s náklady na pembrolizumab zohledňující výši úhrady dle aktuálního seznamu cen a úhrad žadatel nepředložil.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů cetuximab+cisplatina+5-FU	17	18	19	19	20
	Počet pacientů cisplatina+5-FU	99	102	105	109	112
	Náklady cetuximab+cisplatina+5-FU (Kč)	8 316 841	9 876 476	10 944 613	11 372 458	11 748 035
	Náklady cisplatina+5-FU (Kč)	2 548 771	2 632 944	2 719 898	2 809 723	2 902 514
	Náklady celkem (Kč)	10 865 612	12 509 420	13 664 510	14 182 181	14 650 549
Svět s intervencí	Počet pacientů cetuximab+cisplatina+5-FU	10	10	9	8	7
	Počet pacientů cisplatina+5-FU	59	52	47	44	40
	Počet pacientů KEYTRUDA*	46	59	68	77	86
	Náklady cetuximab+cisplatina+5-FU (Kč)	4 990 105	5 066 735	5 102 741	4 707 472	4 272 106
	Náklady cisplatina+5-FU (Kč)	1 529 263	1 316 472	1 223 954	1 123 889	1 015 880
	Náklady KEYTRUDA (Kč)	OT	OT	OT	OT	OT
	Náklady celkem (Kč)	OT	OT	OT	OT	OT
	Dopad na rozpočet (Kč)	OT	OT	OT	OT	OT

*souhrnně pro pembrolizumab monoterapie i pembrolizumab+platina+5-FU (poměr uvažovaný žadatelem je 50:50)

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Scénáře nejsou relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť nebyla doručena souhlasná vyjádření plátců.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzuje.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA ve srovnání s komparátorovými režimy cetuximab+cisplatina+5-FU a cisplatina+5-FU v 1. linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího HNSCC u populace dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS \geq 1 odhaduje 46 až 86 léčených pacientů. Výsledek analýzy je předmětem obchodního tajemství. Výsledek analýzy dopadu na rozpočet Ústav nepovažuje za relevantní z důvodu, že náklady na hodnocenou intervenci zohledňují navržené cenové ujednání cenovým ujednáním a Ústav ke dni vydání hodnotící zprávy neobdržel souhlas plátců zdravotní péče.

Výsledný dopad na rozpočet vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, Ústav neposuzuje.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady:

S

P: Pembrolizumab je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů za kumulativního splnění následujících podmínek: a) nádory exprimují PD-L1 s CPS \geq 1; b) výkonnostní stav pacienta dle ECOG je 0-1.

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením. V případě nutnosti ukončení léčby některé složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena léčba v délce maximálně 24 měsíců.

Ústavem stanovené podmínky úhrady:

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

S

P: Pembrolizumab je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů za kumulativního splnění následujících podmínek: a) nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1; b) výkonnostní stav pacienta dle ECOG je 0-1.

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením. V případě nutnosti ukončení léčby některé složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena léčba v délce maximálně 24 měsíců.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení (vykazovací limit)

Předmětný přípravek je posouzen jako vysoce inovativní léčivý přípravek, proto Ústav v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 a 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. stanovuje podmínku úhrady „S“.

Indikační omezení

Stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku KEYTRUDA jsou v souladu se zněním SPC¹ i zněním aktuálních terapeutických doporučení^{3,4,5,6} a jsou podloženy výsledky randomizované registrační studie fáze 3.⁹

K výroku 1:

Ústav **nezařadil** léčivý přípravek

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

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny** dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

Ústav v probíhající správní 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 neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 384/2007 Sb., a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařadil.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a v souladu s ustanovením § 44 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 67 908,18 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.

Ústav porovnal návrh žadatele a stanovisko Ústavu u výše uvedených léčivých přípravků a pro stanovení úhrady je rozhodná nižší z obou hodnot s ohledem na ustanovení § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pembrolizumab je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů za kumulativního splnění následujících podmínek: a) nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1; b) výkonnostní stav pacienta dle ECOG je 0-1.

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením. V případě nutnosti ukončení léčby některé složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena léčba v délce maximálně 24 měsíců.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „S“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek splňuje kritéria uvedená v ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a ve vyhlášce č. 376/2011 Sb. lze jej považovat za vysoce inovativní léčivý přípravek. Dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění se výše a podmínky první dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku stanoví na dobu 24 měsíců.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku 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 je rozhodnutí, resp. jeho část 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 § 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 ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

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



Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 1. 6. 2021
Vyhotoveno dne 7.6.2021

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová