



Vyvěšeno dne: 28. 2. 2024

## ROZHODNUTÍ

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

### **Merck Sharp & Dohme B.V.**

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem  
Nizozemské království

*Zastoupena:*

**Merck Sharp & Dohme s.r.o.**

IČ: 28462564

Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5

(dále jen „žadatel“)

### **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

### **Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

**RBP, zdravotní pojišťovna,**

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,**

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále společně jen „Svaz“)

**Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,**

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

**takto**

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

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

podané dne **15. 10. 2023** žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS247906/2023 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**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 57 115,86 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. a) a b) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto **léčivému přípravku mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovuje takto:**

#### S

**P:** Pembrolizumab je hrazen:

- 1) v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých pacientů (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větší nebo rovno 50 %);
- 2) v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic;
- 3) v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS menší než 50 %);
- 4) v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;
- 5) v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu stádia IIB nebo IIC u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších a stádia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci;
- 6) v monoterapii v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu;

7) v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1;

8) v kombinaci s lenvatinibem v první linii u dospělých pacientů s pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC).

Pro úhradu ve všech indikacích musí být kumulativně splněny následující podmínky (pokud není dále uvedeno jinak):

a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;

b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny;

c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);

d) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);

e) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (při použití v léčbě NSCLC);

f) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;

g) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);

h) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, pro indikaci uroteliálního karcinomu je menší nebo rovna 1,5x ULN nebo clearance kreatininu je větší nebo rovna 30 ml/min, pro indikaci renálního karcinomu je hladina kreatininu menší nebo rovna 3x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5 ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5x 10 na devátou/l, popřípadě počet leukocytů větší nebo roven 2,0x 10 na devátou/l (při použití v léčbě NSCLC), počet neutrofilů větší nebo roven 1,5x 10 na devátou/l, počet trombocytů větší nebo roven 100x 10 na devátou /l).

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v indikaci NSCLC hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem.

V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.

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

## Odůvodnění

Dne **15. 10. 2023** Ústav obdržel žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

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

(dále jen „KEYTRUDA“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS247906/2023.

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.

Dne **18. 10. 2023** Ústav vyzval žadatele k odstranění vady žádosti spočívajícím v uhrazení náhrady výdajů a v předložení potvrzení o její úhradě. Zároveň Ústav usnesením č. j. sukl251283/2023 stanovil žadateli k odstranění vady žádosti lhůtu 15 dní ode dne doručení usnesení a předmětné správní řízení přerušil do odstranění vady žádosti, nejdéle však do uplynutí výše uvedené lhůty. Ústav dne **18. 10. 2023** Ústav rozhodnutím č. j. sukl251285/2023 vyzval rovněž žadatele k zaplacení správního poplatku ve lhůtě 15 dní ode dne doručení rozhodnutí.

Dne **23. 10. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém odstranil výše uvedené vady žádosti.

Dne **24. 10. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že žadatel odstranil nedostatky žádosti dne 23. 10. 2023, tj. v den doručení usnesení č. j. sukl251283/2023, proto přerušování předmětného řízení nenastalo.

Dne **24. 10. 2023** Ústav usnesením č. j. sukl255142/2023 prodloužil lhůtu pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů do 2. 11. 2023. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne **1. 11. 2023** Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl263233/2023.

Dne **22. 12. 2023** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet dle požadavků uvedených ve výzvě a zároveň vyzval žadatele a účastníky Svaz a VZP k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v potvrzení skutečnosti, že se smlouva o ceně léčivého přípravku KEYTRUDA uzavřená mezi žadatelem a účastníkem Svaz dne 17. 6. 2022 a smlouva o ceně léčivého přípravku KEYTRUDA uzavřená mezi žadatelem a účastníkem VZP dne 30. 6. 2020 vztahuje i na předmětné správní řízení sp. zn. SUKLS247906/2023, a usnesením č. j. sukl307450/2023 jim stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **28. 12. 2023** Ústav obdržel podání účastníka Svaz obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 22. 12. 2023. Účastník Svaz sděluje, že Smlouva o dohodnuté ceně léčivého přípravku KEYTRUDA,

uzavřená mezi ním a žadatelem dne 17. 6. 2022 se vztahuje i na předmětné správní řízení sp. zn. SUKLS247906/2023 a byla dne 5. 5. 2023 a 15. 12. 2023 aktualizována. Účastník Svaz zároveň zasílá odkaz na registr smluv, kde jsou dodatky k předmětné smlouvě zveřejněny.

Dne **8. 1. 2022** Ústav obdržel podání účastníka VZP obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 22. 12. 2023. Účastník VZP uvádí, že smlouva o ceně léčivého přípravku KEYTRUDA uzavřená mezi ním a žadatelem ze dne 30. 6. 2020 se vztahuje i na předmětné správní řízení, s tím, že byla aktualizována dodatkem č. 1 (<https://smlouvy.gov.cz/smlouva/24294913>) a dodatkem č. 2 (<https://smlouvy.gov.cz/smlouva/26901583>).

*Ústav vzal výše uvedená vyjádření účastníků Svaz a VZP na vědomí a zohlednil je v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.*

Dne **8. 1. 2024** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení, a to na dobu nezbytně nutnou, do předložení požadovaných podkladů, maximálně do 19. 1. 2024. Žadatel svou žádost odůvodnil časovou náročností na přípravu požadovaných podkladů. Žadatel současně potvrzuje, že smlouvy o ceně, uzavřené se všemi zdravotními pojišťovnami se vztahují i na indikaci posuzovanou v tomto správním řízení.

Dne **9. 1. 2024** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl6515/2024 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

*Ústav k tomu uvádí, že vzhledem k tomu, že žadatel předložil požadované podklady ještě před doručením usnesení o přerušení řízení, přerušení řízení nenastalo, o čemž zároveň tímto účastníky řízení vyznámá.*

Dne **11. 1. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 22. 12. 2023, tj. aktualizaci farmakoekonomických analýz, a to ve veřejné i neveřejné verzi. Žadatel současně opětovně potvrzuje, že smlouvy o ceně, uzavřené se všemi zdravotními pojišťovnami se vztahují i na indikaci posuzovanou v tomto správním řízení.

*Ústav vzal výše uvedené vyjádření žadatele na vědomí a zohlednil jej v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.*

Dne **9. 2. 2024** Ústav vydal hodnotící zprávu, č. j. sukl34499/2024, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl34501/2024 ze dne 9. 2. 2024. 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 neobdržel žádná podání účastníků řízení.

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

1. *SmPC Keytruda. Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [cit. 2023-06-06]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.*

2. SVOD, *Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR*, citováno 23. 02. 2023, dostupné na: <https://www.svod.cz/?sec=analzy>.
3. NCCN Guidelines, *Cutaneous melanoma*, Version 3.2023. [citováno 5. 2. 2024]. Dostupné z: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).
4. Owsley et al. *Prevalence of class I-III BRAF mutations among 114,662 cancer patients in a large genomic database. Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Jan;246(1):31-39. doi: 10.1177/1535370220959657. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33019809; PMCID: PMC7797994.
5. *Maligní melanom. Standard*, Masarykův Onkologický Ústav. Dostupné na: [https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4379.pdf/s-9e889d03bf21?\\_ts=1655454892](https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4379.pdf/s-9e889d03bf21?_ts=1655454892).
6. *Modrá kniha České onkologické společnosti. Zhoubné nádory kůže*. 28. vydání. Platnost od 1. 3. 2022. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
7. Luke et al. *Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
8. Long et al. *Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol*. 2022 Nov;23(11):1378-1388. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00559-9.
9. Luke et al. *Asco Annual Meeting II\_abstract\_2023\_KN716\_update*.
10. Khatkhat et al. *Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. Eur J Cancer*. 2022 Nov;176:207-217. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.004.
11. Georger et al. *Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):121-133. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0.
12. Stanovisko ČOS k adjuvantní léčbě pembrolizumabem u pacientů s MM, ze dne 14. 7. 2023.
13. NICE Guidance. *Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma*. Dostupné z: [www.nice.org.uk/guidance/ta837](http://www.nice.org.uk/guidance/ta837).
14. CADTH Reimbursement Recommendation *Pembrolizumab (Keytruda)*. Dostupné z: <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-5>.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology; *Complete ATC index 2022*. [cit. 2023-06-13]. Dostupné z WWW: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>.
16. Merck Sharp & Dohme LLC. *A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma*; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 kvě [citován 4. září 2023]. Report No.: NCT01866319. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866319>
17. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. *Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol*. Květen 2021;22(5):643–54.

18. Larkin J, Acland K, Algurafi H, et al. 2013 Position paper: Follow-up of high risk cutaneous melanoma in the UK. 2013
19. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. Duben 2017;24(4):939–46
20. Eggermont et al.; Crossover and rechallenge with pembrolizumab in recurrent patients from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 phase III trial, pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma; 2021; Dostupné online: [https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(21\)00620-1/fulltext](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(21)00620-1/fulltext)
21. Cenové reference ke stanovení úhrady vložené do spisu dne 1. 11. 2023 pod č. j. sukl263233/2023.

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

## **HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU**

### **Charakteristika léčivého přípravku**

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na receptor PD-1 (receptor programované buněčné smrti) na aktivovaných T-buňkách a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2 potlačuje cytotoxickou T-buněčnou aktivitu, proliferaci T-buněk a tvorbu cytokinů. Blokádou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2 dochází k reaktivaci T-buněk, včetně jejich protinádorové odpovědi<sup>1</sup>.

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

V předmětném správním řízení je žádáno o rozšíření podmínek úhrady LP KEYTRUDA o indikaci adjuvantní léčba dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC, kteří podstoupili kompletní resekci.

Navrhované znění indikačního omezení je v souladu s SmPC léčivého přípravku KEYTRUDA<sup>1</sup>.

Léčivý přípravek KEYTRUDA má stanovenou trvalou úhradu v řadě terapeutických indikací (nemalobuněčný karcinom plic, metastatický melanom a adjuvantní léčba melanomu stadia III, uroteliální karcinom, skvamózní karcinom hlavy a krku). Tyto indikace nejsou předmětem posouzení v tomto správním řízení sp. zn. SUKLS247906/2023.

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

#### **Charakteristika onemocnění**

Maligní melanom je nádorové onemocnění, které vychází z neoplastické proliferace melanocytů. Celosvětově představuje melanom 17. nejčastější typ nádoru (1,8 % ze všech typů nádorů).

Incidence melanomu má vrůstající trend, přičemž postihuje především bílou populaci. V ČR byla v roce 2021 incidence zhoubného melanomu kůže 24 případů/100 000 s vrcholem ve věku 70 let, mortalita dosahovala 4 případy/100 000<sup>2</sup>.



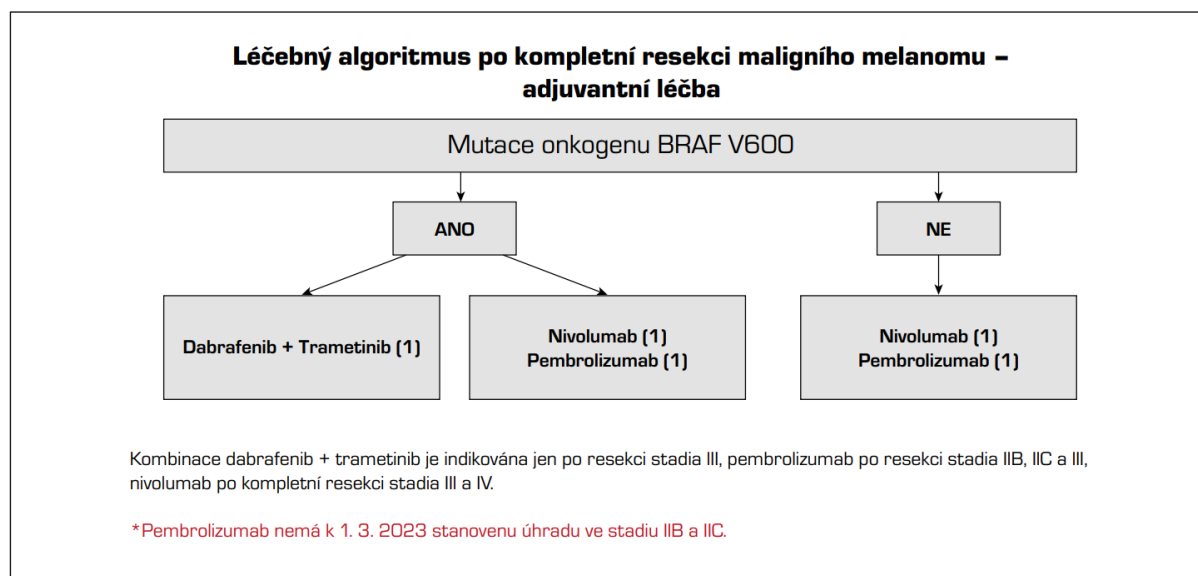
Hlavní karcinogen podílející se na vzniku melanomu je ultrafialové záření, které je spojeno s výrazným poškozením DNA a vysokou mírou vzniku mutací. Mezi rizikové faktory melanomu patří světlý typ kůže, předchozí anamnéza melanomu, přítomnost klinicky atypických znamének nebo dysplastických névů, pozitivní rodinná anamnéza melanomu a vzácně dědičné genetické mutace. Melanom se však může vyskytnout v jakékoli etnické skupině a také v oblastech těla, které nejsou výrazně vystaveny slunečnímu záření<sup>3</sup>. Přibližně u 40-50 % kožních melanomů se vyskytuje aktivační mutace BRAF-V600, asi u 20 % nádorů mutace NRAS<sup>4</sup>.

Dle TNM klasifikaci je stádium II charakterizováno jako primární melanom bez postižení regionálních uzlin (IIB: pT3b, pT4a, N0, M0, IIC: pT4b, N0, M0)<sup>5</sup>. U pacientů s melanomem klinického stadia II (kožní šíření nádoru) nebo III (šíření do regionálních lymfatických uzlin) je standardním postupem chirurgická excize; často však dochází k následné recidivě.

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

#### **i) Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS)<sup>6</sup>**

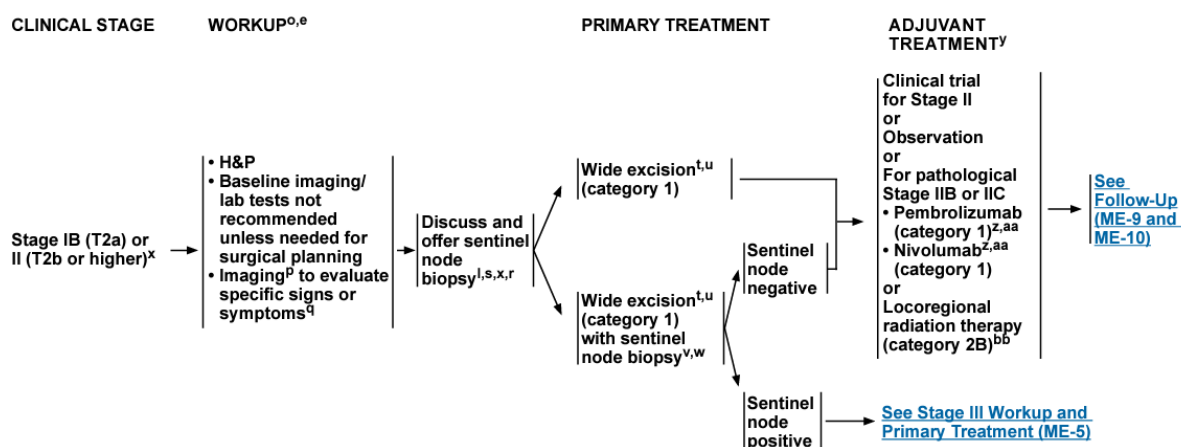
Základní léčebnou metodou zhoubného melanomu je chirurgická excize léze. V adjuvantní léčbě maligního melanomu je standardem cílená léčba s kombinací BRAF a MEK inhibitoru nebo imunoterapie checkpoint inhibitory. Kombinace dabrafenib + trametinib je indikována k adjuvantní léčbě u pacientů po kompletní resekci u III. stadia, pembrolizumab po kompletní resekci u stadia IIB, IIC a III, nivolumab po kompletní resekci u III. a IV. stadia.



Obrázek 1. Algoritmus adjuvantní léčby maligního melanomu dle Modré knihy.

#### **ii) Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>3</sup>**

NCCN uvádí adjuvantní léčbu pembrolizumabem u resekovaného melanomu stádia IIB nebo IIC v kategorii I, vzhledem k tomu, že pembrolizumab účinně snižuje počet relapsů. NCCN dále uvádí, že k vyhodnocení dopadu adjuvantní léčby pembrolizumabem na parametr OS je zapotřebí delšího sledování a před nasazením léčby je třeba zvážit výhody a nevýhody přínosu léčby ve srovnání s toxicitou.



Obrázek 2. Algoritmus léčby melanomu stádia II dle NCCN.

### Závěr:

Adjuvantní terapie pembrolizumabem po resekci melanomu stádia IIB nebo IIC je doporučeným postupem dle ČOS (Modrá kniha) a NCCN.

### **Identifikace relevantních komparátorů**

Z národních doporučených postupů (Modrá kniha 2023) vyplývá, že v požadované indikaci, tj. v adjuvantní terapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších resekovaného melanomu stádia IIB nebo IIC, není aktuálně hrazená léčba. Za relevantní komparátor lze proto považovat monitoring onemocnění, resp. placebo.

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

#### **Komparativní účinnost a bezpečnost**

Účinnost a bezpečnost pembrolizumabu v adjuvantní léčbě pacientů s resekovaným melanomem stadia IIB nebo IIC byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 KEYNOTE-716<sup>7</sup>.

Celkem 976 pacientů bylo randomizováno (1:1) k léčbě pembrolizumabem v dávce 200 mg každé tři týdny (u pacientů ve věku 12 až 17 let v dávce 2 mg/kg) intravenózně nebo k podávání placeba po dobu až jednoho roku nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle klasifikace primárního tumoru (T3b, T4a nebo T4b) dle American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. vydání.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zkoušejícím hodnocené přežití bez recidivy („recurrence-free survival“, RFS) v celé populaci, kde RFS bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené metastázy) nebo úmrtí, podle toho, co nastane dříve.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez vzdálených metastáz („distant metastasis-free survival“, DMFS), celkové přežití („overall survival“, OS) a bezpečnost.

Pacienti v rameni placebo s potvrzenou rekurencí mohli přejít na terapii pembrolizumabem („crossover“). Pacienti po 17 cyklech terapie pembrolizumabem, u kterých během 6 měsíců nenastala rekurence, mohli opětovně dostávat dalších 17 cyklů terapie pembrolizumabem („rechallenge“).

	Pembrolizumab group (n=487)	Placebo group (n=489)
Age, years	60 (51–68)	61 (53–69)
<65 years	303 (62%)	295 (60%)
≥65 years	184 (38%)	194 (40%)
Sex		
Female	187 (38%)	200 (41%)
Male	300 (62%)	289 (59%)
Race		
White	435 (89%)	439 (90%)
Black	4 (1%)	4 (1%)
Asian	4 (1%)	1 (<1%)
Other	2 (<1%)	0
Missing	42 (9%)	45 (9%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	49 (10%)	30 (6%)
Not Hispanic or Latino	390 (80%)	409 (84%)
Not reported	42 (9%)	45 (9%)
Unknown	6 (1%)	5 (1%)
ECOG performance status		
0	454 (93%)	452 (92%)
1	32 (7%)	35 (7%)
2	0	1 (<1%)
Missing	1 (<1%)	1 (<1%)
Region		
Not USA	392 (80%)	409 (84%)
USA	95 (20%)	80 (16%)
Metastatic stage		
M0	487 (100%)	487 (>99%)
M1C	0	1 (<1%)
M1D	0	1 (<1%)
Nodal involvement		
N0	481 (99%)	487 (>99%)
N1C	4 (1%)	1 (<1%)
NX	2 (<1%)	1 (<1%)

	Pembrolizumab group (n=487)	Placebo group (n=489)
(Continued from previous column)		
T category*		
T3a	2 (<1%)	0
T3b	200 (41%)	201 (41%)
T4a	113 (23%)	116 (24%)
T4b	172 (35%)	172 (35%)
Disease stage		
IIA	1 (<1%)	0
IIB	309 (63%)	316 (65%)
IIC	171 (35%)	169 (35%)
IIIC	4 (1%)	1 (<1%)
IV	0	2 (<1%)
Missing	2 (<1%)	1 (<1%)
Stratification factors		
Stage IIB (T3b; >2.0 to 4.0 mm with ulceration)	199 (41%)	198 (40%)
Stage IIB (T4a; >4.0 mm without ulceration)	112 (23%)	114 (23%)
Stage IIC (T4b; >4.0 mm with ulceration)	175 (36%)	176 (36%)

Data are n (%) or median (IQR). Percentages might not total 100 because of rounding. T category is according to TNM staging. Disease stage is defined by the American Joint Committee on Cancer 2017 classification, 8th edition. \*Patients not meeting inclusion criteria after randomisation were recorded as protocol deviations but still included in the intention-to-treat population.

Obrázek 3. Charakteristiky pacientů ve studii Keynote-716.

Výsledky: V tabulce č. 1 jsou uvedeny aktualizované výsledky 3. interim analýzy studie Keynote-716<sup>8</sup> u ITT populace, s mediánem doby sledování 27,4 měsíce, které potvrzují výsledky z předchozích interim analýz<sup>7</sup>.

Tabulka 1.

Cílový parametr	Pembrolizumab N = 487	Placebo N = 489
<b>RFS</b>		
Počet (%) pacientů s příhodou	72 (15 %)	115 (24 %)
Medián v měsících (95% CI)	37,2 (NR–NR)	NR (29,9; NR)
Poměr rizik (95% CI)	<b>0,64 (0,50–0,84)</b>	
RFS v 24 měsících (%), (95% CI)	81 (77–85)	73 (68–77)
<b>DMFS</b>		
Počet (%) pacientů s příhodou	63 (13 %)	95 (19 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik (95% CI)	0,64 (0,47; 0,88)	
Hodnota p (stratifikovaná log-rank)	0,00292	

Aktualizovaná data<sup>9</sup> s mediánem doby sledování 39,4 měsíců udávají hodnoty DMFS (mediány: nedosaženy; HR: 0,59 [95% CI, 0,44-0,79]) a RFS (mediány: nedosaženy; HR: 0,62 [95% CI, 0,49-0,79]).

Přínos DMFS při adjuvantním podávání pembrolizumabu oproti placebu byl pozorován bez ohledu na stadium nádoru na počátku léčby (stadium IIB: HR: 0,62 [95% CI, 0,42-0,92]; stadium IIC: HR: 0,57 [0,36-0,88]). Podobné výsledky byly pozorovány u RFS (stadium IIB: HR: 0,58 [95% CI, 0,43-0,79]; stadium IIC: HR: 0,65 [95% CI, 0,45-0,94]).

Kvalita života byla ve studii Keynote-076 hodnocena pomocí skóre EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L VAS. Skóre se mezi pembrolizumabem a placebem významně nelišila a zůstala v obou ramenech stabilní až do 96. týdne, bez klinicky významného poklesu<sup>10</sup>.

#### Bezpečnost:

Nejčastějšími nežádoucími účinky (NÚ) stupně  $\geq 3$  byly hypertenze (3 %) v rameni s pembrolizumabem vs. (4 %) v rameni s placebem, průjem (2 % vs. <1 %), vyrážka (1 % vs. <1 %), autoimunitní hepatitida (1 % vs. <1 %) a zvýšená hladina lipázy (1 % vs. 2 %)<sup>7</sup>.

Závažné NÚ související s léčbou se vyskytly u 49 (10 %) pacientů v rameni s pembrolizumabem a 11 (2 %) pacientů v rameni placeba. Nebylo hlášeno žádné úmrtí související s léčbou.

#### Závěr:

Výsledky studie Keynote-716 prokázaly, že pembrolizumab v adjuvantní terapii resektovaného melanomu stádia IIB/C přináší oproti placebu signifikantní snížení rizika rekurence onemocnění (RFS) a zároveň prodloužení přežití bez vzdálených metastáz (DMFS). Medián celkového přežití nebyl dosažen.

Nežádoucí účinky byly čtenější u pembrolizumabu oproti placebu, jejich charakter a četnost se neliší od předchozích studií. Bezpečnostní profil je akceptovatelný.

### **Údaje z klinické praxe**

Nejsou k dispozici.

### **Limitace klinické evidence**

Ústav nenalezl zásadní limitace klinických podkladů a klinický přínos pembrolizumabu v požadované indikaci považuje za prokázaný.

Určitou limitaci představují nedostatečné údaje účinnosti dospívajících pacientů ve věku 12-17 let, přičemž do studie byli v této věkové kategorii zařazeni dva dospívající pacienti (1 v každém rameni).

Pediatrická populace byla sledována ve studii KEYNOTE-051<sup>11</sup> (154 dětí ve věku 6 měsíců až 17 let) s pokročilým melanomem nebo PD-L1 pozitivními pokročilými, relabujícími nebo refrakterními solidními nádory nebo lymfomem. Z 5 dospívajících účastníků (12-17 let) s pokročilým melanomem léčených v rámci KEYNOTE-051 neměl žádný pacient úplnou nebo částečnou odpověď a 1 pacient měl stabilní onemocnění. Z hlediska bezpečnosti byl pembrolizumab dobře tolerován.

Ústav se v tomto odkazuje na stanovisko ČOS<sup>12</sup>, která vyjádřila souhlas s úhradou v předmětné indikaci i pro populaci dospívajících ve věku 12 let a starších. ČOS uvádí, že pozitivní zkušenosti dětských onkologů s léčbou imunoterapií u pokročilého onemocnění podporují pravděpodobnou účinnost pembrolizumabu i v adjuvanci, podobně jako u dospělých pacientů.

Ústav dále doplňuje, že agentura NICE („National Institute for Health and Care Excellence“) dospěla k závěru, že výsledky účinnosti a bezpečnosti pembrolizumabu u dospívajících pacientů budou pravděpodobně podobné výsledkům u dospělých a výsledky studie KEYNOTE-716 lze zobecnit i na dospívající pacienty<sup>13</sup>. Rovněž CADTH („Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health“) doporučuje úhradu pembrolizumabu v dané indikaci pro dospívající pacienty<sup>14</sup>.

### **Posouzení inovativnosti**

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

### **Závěr k terapeutické zaměnitelnosti**

#### **Stanovení referenční indikace**

Referenční indikací je léčba maligního melanomu.

#### **Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků**

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá

skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky pembrolizumab, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

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

Nenalezena.

**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) 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>15</sup>	Doporučené dávkování dle SmPC <sup>1</sup>
pembrolizumab	L01FF02	9,5238 mg	cyklicky	-	200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) dosud nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena<sup>18</sup>.

Podle SmPC<sup>1</sup> je doporučené dávkování pembrolizumabu 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Stejně dávkování jako SmPC uvádí doporučené postupy<sup>6</sup>.

V registrační studii<sup>7</sup> bylo použito dávkování 200 mg každé 3 týdny.

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.**

**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**

Není předmětem tohoto 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 jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky pembrolizumab, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích 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 5 439,6006 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 3. čtvrtletí 2023 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 3. čtvrtletí 2023.

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>57 115,86379000 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 100 mg do 400 mg

9,5238 mg (ODTD) 5 439,6006 Kč (57 115,86379000 Kč/10,50001050)

200 mg (výchozí pro ODTD) 114 231,7268 Kč (5 439,6006 Kč/9,5238\*200)

100 mg 57 115,8634 Kč (114 231,7268 Kč/200\*100)

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

Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval (100 mg), jelikož se jedná 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 1,47 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Německu a Maďarsku.

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

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

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

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

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

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

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

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

*Informativní přepočtení 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	58 497,38	<b>57 115,86</b>	66 210,12

*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 ve srovnání s komparátorem placebo (observace/monitoring onemocnění) v indikaci léčba melanomu stadia IIB nebo IIC u populace dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, kteří podstoupili kompletní resekci, byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl Markovův kohortový model, celoživotní (40,7 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií KEYNOTE-716, Luke et al., 2022<sup>7</sup> a Long et al.<sup>8</sup>, 2022, KEYNOTE-006<sup>16</sup>, KEYNOTE-054, Eggermont et al. 2021<sup>17</sup>. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-normalní funkce pro přechod ze stavu bez recidivy (RF) do lokoregionální rekurence (LR), log-normalní funkce pro přechod ze stavu bez recidivy (RF) do objevení se distálních metastáz (DM) a exponenciální funkce pro přechod mezi stavy bez recidivy a smrt. Pro extrapolaci přechodů mezi stavy lokoregionální rekurence (LR) a distální metastázy (DM) a lokoregionální rekurence a smrt byla použita exponenciální funkce. Pravděpodobnosti přechodu ze stavu DM do stavu úmrtí byly stanoveny na základě distribuce režimů v 1. linii léčby metastazujícího onemocnění a účinnosti každého z nich, přičemž zdrojem byly studie Keynote-006<sup>16</sup> a NMA (předloženo v OT). Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie KEYNOTE-716, Luke et al., 2022<sup>7</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, čerpání zdravotní péče, management nežádoucích účinků, terapii následných linií, náklady na terminální péči (v analýze senzitivity). Zdrojem pro určení nákladů byl Keynote-716<sup>7,8</sup>, Larkin et al. 2013<sup>18</sup>, správní řízení sp. zn. SUKLS234398/2019 a platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 66 210,12 Kč/balení (návrh žadatele shodný s kalkulací Ústavu).

**V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 1 457 289 Kč/QALY ve srovnání s placebem. K relevanci výsledků se Ústav vyjadřuje níže.**

### ***Posouzení předložené analýzy***

#### ***Extrapolace***

Pro snížení nejistoty celkového přežití vzhledem k nezralosti dat byly žadatelem předloženy výsledky a grafy RFS a OS alternativních scénářů pro extrapolace přístupem č. 1, pro přechody RF -> LR, RF -> DM kombinace. Na základě dosavadních podkladů předložených žadatelem považuje Ústav výběr extrapolace RFS přístupem č. 1 pro přechody RF -> LR a RF -> DM log-normální funkci (stejná pro obě ramena) za přezkoumatelnou a akceptovatelnou.

#### ***Pravděpodobnost vyléčení (cure assumption)***

U pacientů dosahujících dlouhodobého stavu bez rekurence (RFS) byla od 7. roku aplikována redukce rizika přechodu ze stavu RF, která lineárně vzrůstá až na 95 % v 10. roce, tzn., že v dalších letech po zbytek časového horizontu je redukce již konstantní (95 %). Jedná se o modelaci předpokladu vyléčení. Ústav uvádí, že tento předpoklad je s ohledem na dosud nezralá data stále nejistý. Dle Lee et al., 2017<sup>19</sup> jsou progresse onemocnění dokumentované ve většině případů v prvních pěti letech od resekce nádoru, po pěti letech je počet rekurencí již velice nízký. Ústav uvádí, že v analýze senzitivity byl žadatelem testován scénář, kde předpoklad vyléčení nebyl aplikován (zvýšení ICER o 25 %). Kromě toho v odpovědi na výzvu k součinnosti byly žadatelem představeny scénáře uvažující předpoklad vyléčení 0 % v 7. roce až 80 % v 10. roce (zvýšení ICER o 3 %) a dále 0 % v 5. roce až 95 % v 10. roce (snížení ICER o 2 %). Z výsledků lze vyhodnotit, že s vyšším procentuálním snížením rizika přechodu ve zdravotním stavu RF pak dochází ke snížení výsledku ICER. S ohledem na výsledek analýzy při neuvažování tohoto předpokladu a testování dalších hodnot v analýze senzitivity považuje Ústav vliv tohoto předpokladu na výsledek analýzy jako dostatečně diskutovaný.

#### ***Rechallenge pembrolizumabu***

V základním scénáři bylo žadatelem předpokládáno, že pacienti s potvrzenou rekurencí v rameni pembrolizumabu mohli být znovu léčeni pembrolizumabem (rechallenge). Pro modelaci účinku pembrolizumabu v následných liniích byly použity data ze studií, ve kterých pacienti předléčení pembrolizumabem nebyli. Dle Eggermont et al. 2021<sup>20</sup> byla u pacientů, kteří již byli před rekurencí léčeni pembrolizumabem, pozorována nižší účinnost. Za účelem snížení této nejistoty modeloval žadatel alternativní scénáře, ve kterém léčbu metastatického onemocnění neuvažuje (1 340 984 Kč/QALY) a dále pro posouzení vlivu změny těchto parametrů byly testovány alternativní míry ( $\pm 50$  %). Ústav uvádí, že tyto změny měly minimální vliv na výsledek ICER.

### *Náklady*

Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti aktualizoval náklady na hodnocenou intervenci a veškeré léčivé přípravky vstupující do analýzy v souvislosti se změnou DPH u léčivých přípravků z 10 % sazby nově na 12 % sazbu DPH od 1. 1. 2024. Ústav konstatuje, že mu jsou z úřední činnosti známy existence cenových ujednání terapií v následných liniích léčby maligního melanomu (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib, trametinib). Z tohoto důvodu nelze považovat výsledek základního scénáře za relevantní. Žadatel nicméně představil dekrementální analýzu uvažující různé výše slev (0 až 100 %) u těchto přípravků samostatně i jejich kombinace. Při konzervativním předpokladu nulových nákladů na následnou terapii činí ICER 1 740 593 Kč/QALY.

### *Výsledky analýzy*

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	4 103 775 Kč	8,31	-	-	-
Observace	2 630 260 Kč	7,30	1 473 515Kč	1,01	<b>1 457 289</b>

Ústav konstatuje, že vzhledem k výše uvedeným limitacím týkajícím se reálných nákladů na následné terapie, nepovažuje výsledky základního scénáře za relevantní. Při zohlednění těchto cenových ujednání bude výše ICERu vyšší, než je výše uvedený výsledek.

### *Návrh finančního ujednání ze strany držitele*

Žadatel předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním. Výsledek těchto scénářů leží pod hodnotou 1,2 milionů Kč/QALY. Scénáře jsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami (dále jako „předmětné smlouvy“) a jejich nastavení obsahuje obdobné limitace jako základní scénář analýz bez finančního ujednání (nejistá výše nákladů na následnou terapii).

Ústav konstatuje, že se zohledněním navrženého finančního ujednání pro hodnocenou intervenci a nákladů na terapie v následných liniích ve výši Ústavu známé z úřední činnosti, leží výsledek pod hodnotou 1,2 mil. Kč/QALY.

### *Nejistota a analýzy senzitivity*

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek časový horizont 15 let (2 350 657 Kč/QALY), neuvažování předpokladu vyléčení (1 786 862 Kč/QALY), metoda extrapolace uplatňující přístup č. 1 přechod RF -> LR a RF -> DM funkce generalizovaná gamma a Weibull (2 890 526 Kč/QALY) a aplikace treatment waning (1 503 905 Kč/QALY).

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 40 %.

Vzhledem k výše uvedeným limitacím týkajících se nákladů následné terapie Ústav nepovažuje výsledky analýz senzitivity za zcela relevantní.

### ***Zásadní nedostatky předložené analýzy***

Za limitací předložené analýzy nákladové efektivity považuje Ústav nejistotu ve výši nákladů na následné terapie s ohledem na existenci cenových ujednání u řady přípravků užívaných v léčbě maligního melanomu. Žadatel se tuto nejistotu nicméně snažil ošetřit v rámci analýzy senzitivity. Při konzervativním předpokladu nulových nákladů na následnou terapii činí ICER 1 740 593 Kč/QALY.

### ***Závěr analýzy***

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku KEYTRUDA v indikaci léčba melanomu stadia IIB nebo IIC u populace dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, kteří podstoupili kompletní resekci ve srovnání s placebem ukazuje ICER ve výši 1 457 289 Kč/QALY. **Uvedený scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity z důvodu existence cenového ujednání na terapie v následných liniích. Při zohlednění finančních ujednání v následných liniích bude výše ICER vyšší, než je výše uvedený výsledek.**

**Při zohlednění navrženého cenového ujednání a nákladů na následnou léčbu známých Ústavu z úřední činnosti by bylo možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.**

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

### ***Analýza dopadu na rozpočet***

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

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA ve srovnání s komparátorem placebo (observace/monitoring onemocnění) v indikaci léčba melanomu stadia IIB nebo IIC u populace dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, kteří podstoupili kompletní resekci. Velikost cílové populace byla na základě panelu expertů, SVOD, Kubala 2021 (prezentace ESMO congress) odhadnuta na 142 nově indikovaných pacientů ročně a penetrace na trh představovala 73 až 95 %, což odpovídá celkem 104 až 135 pacientů s nově zahájenou léčbou v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, čerpání zdravotní péče, management nežádoucích účinků, terapii následných linií. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 66 210,12 Kč/balení (návrh žadatele shodný s kalkulací Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 170,3 až 205,1 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP KEYTRUDA odpovídaly 3,4 mil. Kč, léčeného placebem 1,9 mil. Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

### **Posouzení předložené analýzy**

#### **Počet pacientů**

Žadatel v základním scénáři uvažoval celkem 142 pacientů ročně. Tento počet se přibližuje odhadu stanoviska odborné společnosti ČOS ČLS JEP ze dne 22. 8. 2023 (č. j. sukl201702/2023) ve správním řízení sp. zn. SUKLS110291/2023, kde byl odhadován 140 pacientů ročně. Žadatel proto v rámci analýzy senzitivity testoval také scénář dle odpovědi ČOS ČLS JEP. Ústav odhad počtu pacientů považuje za očekávatelný a akceptuje odhad počtu pacientů v základním scénáři. V analýze senzitivity byly dále testovány scénáře +/- 10 % pacientů vhodných k léčbě.

#### **Náklady**

Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti aktualizoval náklady na hodnocenou intervenci a veškeré léčivé přípravky vstupující do analýzy v souvislosti se změnou DPH u léčivých přípravků z 10 % sazby nově na 12 % sazbu DPH od 1. 1. 2024. Ústav konstatuje, že jsou mu z úřední činnosti známy existence cenových ujednání terapií v následných liniích léčby maligního melanomu (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib, trametinib). Z tohoto důvodu nelze považovat výsledek základního scénáře za relevantní. Žadatel nicméně v odpovědi na výzvu k součinnosti předložil v analýze senzitivity scénáře s výsledky pro různou výši cenového ujednání na terapie v následných liniích (0 až 100 %).

### **Výsledky a nejistota analýzy**

Výsledek analýzy nepovažuje Ústav za relevantní z důvodu, že náklady na následnou léčbu jsou ovlivněny cenovým ujednáním. Reálný výsledek s ohledem na existenci cenových ujednání v následné léčbě bude vyšší.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů placebo (nově indikovaní)	142	142	142	142	142
	Náklady placebo (Kč)	59 369 327	127 300 414	183 296 252	228 178 906	264 398 715
	Náklady celkem (Kč)	59 369 327	127 300 414	183 296 252	228 178 906	264 398 715
Svět s intervencí	Počet pacientů placebo (nově indikovaní)	38	30	21	16	7
	Počet pacientů HI (nově indikovaní)	104	112	121	126	135
	Náklady placebo (Kč)	16 029 718	30 808 952	38 289 804	40 597 732	38 044 967
	Náklady HI (Kč)	213 592 731	273 309 294	330 940 388	380 089 085	431 424 149
	Náklady celkem (Kč)	229 622 449	304 118 246	369 230 191	420 686 816	469 469 116
	<b>Dopad na rozpočet (Kč)</b>	<b>170 253 122</b>	<b>176 817 832</b>	<b>185 933 940</b>	<b>192 507 911</b>	<b>205 070 401</b>

Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*	116,6	134,8	154,2	174,7	195,8
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)**	209,9	224,1	217,8	215,0	214,1
Počet pac. dle ČOS ČLS JEP (140 pacientů)***	172,5	176,4	183,1	192,0	202,0

HI – hodnocená intervence

\* podíl na trhu 50-90 %

\*\* podíl na trhu 90-100 %

\*\*\* stanovisko ČOS ČLS JEP ze dne 22. 8. 2023 (č. j. sukl201702/2023) ve správním řízení sp. zn. SUKLS110291/2023

### Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 11. 1. 2024 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl9224/2024). Ústav konstatuje, že při zohlednění navrženého finančního ujednání by byl výsledek příznivější. Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.

### Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na následnou terapii, které jsou ovlivněny dohodami o limitaci nákladů.

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví MZDR 55936/2015-2/FARm sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda kalkulovaný dopad na rozpočet je ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený či vyšší. Pro úplnost však Ústav v tabulce níže uvádí přehled správních řízení vedených v indikaci melanomu.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS180419/2014	YERVOY	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS218683/2015	OPDIVO	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS220730/2015	KEYTRUDA	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS474/2016	ZELBORAF	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS27300/2016	YERVOY	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS106792/2016	COTELLIC	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS155740/2016	MEKINIST	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS252620/2017	YERVOY	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS190182/2018	OPDIVO	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS93537/2020	MEKINIST, TAFINLAR	maligní melanom	dohoda s plátcí
SUKLS121916/2019	OPDIVO	adjuvance melanom	dohoda s plátcí

Ústav konstatuje, že ve všech výše uvedených správních řízení vedených v indikaci maligní melanom byl dopad na rozpočet ovlivněn dohodami s plátcí. Z tohoto důvodu Ústav dále provedl rešerši za účelem identifikace správních řízení vedených s léčivými přípravky určenými k terapii obdobných onemocnění (nehematologických zhoubných nádorů) a tímto postupem identifikoval 27 správních řízení, kde byla přiznána trvalá úhrada a nebyla uzavřena dohoda s plátcí o limitaci nákladů.

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS89315/2008	TARCEVA	ca plic	9,2–35,7 mil. Kč
SUKLS109914/2012	NEXAVAR	hepatocelulární karcinom	48,2–68,5 mil. Kč
SUKLS264551/2012	DOCETAXEL	ca hlavy a krku	3,8 –12,7 mil. Kč
SUKLS81971/2013	AFINITOR	ca prsu	116–209 mil. Kč kumulativně 861,4 mil. Kč
SUKLS207032/2013	AVASTIN	ca ovarií	21,0–74,7 mil. Kč
SUKLS224333/2013	INLYTA	ca ledvin	2,2–3,7 mil. Kč
SUKLS20161/2014	HERCEPTIN	ca žaludku	37,1–51,1 mil. Kč
SUKLS38089/2014	VOTRIENT	ca ledvin	úspora
SUKLS199544/2014	SANDOSTATIN LAR	neuroendokrinní nádory	6,4–23,1 mil. Kč
SUKLS199544/2014	SOMATULINE	neuroendokrinní nádory	13,9–15,9 mil. Kč
SUKLS32979/2015	INLYTA	ca ledvin	úspora
SUKLS69540/2015	AFINITOR	neuroendokrinní nádory pankreatu	18,0–26,0 mil. Kč
SUKLS150522/2015	ALIMTA	ca plic	21,9–21,9 mil. Kč
SUKLS184898/2015	OPDIVO	ca ledvin	39,4–91,9 mil. Kč
SUKLS198433/2015	STIVARGA	GIST	9,4–14,2 mil. Kč
SUKLS244678/2015	XALKORI	ca plic	9,1–15,9 mil. Kč
SUKLS59815/2016	AFINITOR	neuroendokrinní nádory	13,6–19,5 mil. Kč
SUKLS131970/2016	HALAVEN	ca prsu	28-29 mil. Kč
SUKLS294556/2016	ZYKADIA	nemalobuněčný ca plic	19,2–21,4 mil. Kč
SUKLS354935/2017	LENVIMA	ca štítné žlázy	16,2–40,4 mil. Kč
SUKLS292009/2018	STIVARGA	hepatocelulární karcinom	6,2–11,9 mil. Kč
SUKLS123760/2019	LENVIMA	hepatocelulární karcinom	5,1–15,4 mil. Kč
SUKLS284412/2019	AVASTIN	ca ovarií	46,7–48,4 mil. Kč
SUKLS71238/2020	AVASTIN	ca děložního čípku	50,8–50,8 mil. Kč
SUKLS324014/2021	TAGRISSO	nemalobuněčný ca plic	59,4–181,6 mil. Kč
SUKLS218767/2022	OPDIVO	urotelální ca	113,7–110,6 mil. Kč
SUKLS542623/2023	RYEQO	děložní myom	11,6–32,4 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 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 není s ohledem na reálný dopad na rozpočet v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví

mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

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

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

### ***Závěr analýzy***

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA ve srovnání s komparátorem placebo (observace/monitoring onemocnění) v indikaci léčba melanomu stadia IIB nebo IIC u populace dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, kteří podstoupili kompletní resekci odhaduje 104 až 135 nově léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 170,3 až 205,1 milionů Kč v prvních pěti letech. Žadatel předložil v režimu obchodního tajemství scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Tento výsledek však nelze považovat za relevantní, s ohledem na existenci finančních ujednání v terapii následných liniích.

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. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný.

## **PODMÍNKY ÚHRADY**

### ***Žadatelem navrhované podmínky úhrady:***

Žadatel navrhuje stanovit podmínky úhrady LP KEYTRUDA ve znění (navrhovaná změna je vyznačena tučně):

## **S**

**P:** Pembrolizumab je hrazen:

- 1) v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých pacientů (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větší nebo rovno 50 %);
- 2) v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic;
- 3) v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS menší než 50 %);
- 4) v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;
- 5) v monoterapii k adjuvantní léčbě **dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stádia IIB, IIC a stádia III** s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci;
- 6) v monoterapii v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu;



7) v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů, jejichž nádory

exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1;

8) v kombinaci s lenvatinibem v první linii u dospělých pacientů s pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC).

Pro úhradu ve všech indikacích musí být kumulativně splněny následující podmínky (pokud není dále uvedeno jinak):

a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;

b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny;

c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);

d) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);

e) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (při použití v léčbě NSCLC);

f) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;

g) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);

h) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, pro indikaci uroteliálního karcinomu je menší nebo rovna 1,5x ULN nebo clearance kreatininu je větší nebo rovna 30 ml/min, pro indikaci renálního karcinomu je hladina kreatininu menší nebo rovna 3x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5 ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5x 10 na devátou/l, popřípadě počet leukocytů větší nebo roven 2,0x 10 na devátou/l (při použití v léčbě NSCLC), počet neutrofilů větší nebo roven 1,5x 10 na devátou/l, počet trombocytů větší nebo roven 100x 10 na devátou /l).

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v indikaci NSCLC hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem.

V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.

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

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

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

### **S**

**P:** Pembrolizumab je hrazen:

- 1) v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých pacientů (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větší nebo rovno 50 %);
- 2) v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic;
- 3) v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS menší než 50 %);
- 4) v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;
- 5) v monoterapii k adjuvantní léčbě **melanomu stádia IIB nebo IIC u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších** a stádia III **u dospělých** s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci;
- 6) v monoterapii v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu;
- 7) v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1;
- 8) v kombinaci s lenvatinibem v první linii u dospělých pacientů s pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC).

Pro úhradu ve všech indikacích musí být kumulativně splněny následující podmínky (pokud není dále uvedeno jinak):

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny;
- c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);
- d) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);
- e) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (při použití v léčbě NSCLC);
- f) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- g) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);

h) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, pro indikaci uroteliálního karcinomu je menší nebo rovna 1,5x ULN nebo clearance kreatininu je větší nebo rovna 30 ml/min, pro indikaci renálního karcinomu je hladina kreatininu menší nebo rovna 3x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5 ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5x 10 na devátou/l, popřípadě počet leukocytů větší nebo roven 2,0x 10 na devátou/l (při použití v léčbě NSCLC), počet neutrofilů větší nebo roven 1,5x 10 na devátou/l, počet trombocytů větší nebo roven 100x 10 na devátou /l).

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v indikaci NSCLC hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem.

V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.

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

### ***Odůvodnění podmínek úhrady:***

#### **Preskripční omezení:**

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

#### **Indikační omezení:**

Rozšíření indikačního omezení v předmětné indikaci je v souladu se zněním platného SmPC<sup>1</sup> léčivého přípravku KEYTRUDA, doporučenými postupy<sup>6</sup> a reflektuje kritéria registrační studie<sup>7</sup> (léčba dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, stav výkonnosti dle ECOG 0-1, terapie do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, maximálně po dobu 12 měsíců).

### **K výroku 1.**

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

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

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

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

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 57 115,86 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady posuzovaného léčivého přípravku je nižší než návrh žadatele (58 497,38 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodný návrh žadatele.

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

**S**

**P:** Pembrolizumab je hrazen:

- 1) v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých pacientů (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větší nebo rovno 50 %);
- 2) v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic;
- 3) v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem v 1. linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS menší než 50 %);
- 4) v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění;

- 5) v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu stádia IIB nebo IIC u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších a stádia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci;
- 6) v monoterapii v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu;
- 7) v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1;
- 8) v kombinaci s lenvatinibem v první linii u dospělých pacientů s pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou (dle kritérií IMDC).

Pro úhradu ve všech indikacích musí být kumulativně splněny následující podmínky (pokud není dále uvedeno jinak):

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny;
- c) pacient nevykazuje přítomnost primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS (při použití v léčbě maligního melanomu);
- d) u pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány aktivační mutace EGFR ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK);
- e) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby (při použití v léčbě NSCLC);
- f) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- g) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);
- h) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, pro indikaci uroteliálního karcinomu je menší nebo rovna 1,5x ULN nebo clearance kreatininu je větší nebo rovna 30 ml/min, pro indikaci renálního karcinomu je hladina kreatininu menší nebo rovna 3x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5 ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5x 10 na devátou/l, popřípadě počet leukocytů větší nebo roven 2,0x 10 na devátou/l (při použití v léčbě NSCLC), počet neutrofilů větší nebo roven 1,5x 10 na devátou/l, počet trombocytů větší nebo roven 100x 10 na devátou /l).

Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v indikaci NSCLC hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem.

V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s maligním melanomem je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.

V léčbě uroteliálního karcinomu, renálního karcinomu a karcinomu hlavy a krku u dospělých je léčba hrazena do progrese onemocnění či netolerovatelné toxicity, maximálně však po dobu 2 let.

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

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

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

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

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skuteností 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 právní podpory cenové a úhradové regulace  
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 13. 3. 2024  
Vyhотовeno dne 13.3.2024

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová