



Vyvěšeno dne: 6. 6. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 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“), ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39d, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl. a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

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

zahájeném dne 20. 6. 2024 na základě žádosti účastníka:

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“ nebo „Merck“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS153583/2024, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

a provedeném dle ustanovení § 39b a § 39c odst. 4 a § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplňek 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 **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem pembrolizumabu k léčbě HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) a ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 53 955,50 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“), mu **stanovuje podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny v léčbě první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých pacientů jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Léčba je hrazena u pacientů se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG. Pembrolizumab je hrazen do progresse onemocnění či nepříjemné toxicity léčby, dle toho, co nastane dříve, maximálně do vyčerpání 35 cyklů léčby. Pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je nadále hrazeno pokračování terapie ostatními složkami kombinovaného režimu.

Výše a podmínky úhrady ze zdravotního pojištění se v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovují na dobu 3 let ode dne vykonatelnosti tohoto rozhodnutí.

Odůvodnění

Dne 20. 6. 2024 byla Ústavu doručena žádost účastníka Merck o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

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

(dále jen „LP KEYTRUDA“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS153583/2024.

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 3. 7. 2024 Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl164891/2024 cenové reference pro stanovení výše úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 12. 7. 2024 Ústav vyzval zdravotní pojišťovny, aby v 10denní lhůtě ode dne doručení výzvy, předložily svá vyjádření k žadatelem odhadovanému, resp. navrženému počtu pacientů, žadatelem odhadované, resp. navrhované penetraci a žadatelem navrhovaným podmínkám úhrady, případně aby předložily jakékoliv další zásadní skutečnosti, které mohou ovlivnit výsledný dopad na rozpočet (č. j. sukl172984/2024).

Dne 26. 7. 2024 Ústav pod č. j. sukl185485/2024 obdržel podání účastníka Svaz obsahující odpověď na výzvu ze dne 12. 7. 2024. Účastníkovi Svaz v současné chvíli není známo, zda Ústav vyhoví žadateli a stanoví podmínky úhrady navrženém v rozsahu, nebo zda například nepřistoupí ke zúžení podmínek úhrady. Z toho důvodu není v současné chvíli možné předvídat počet pacientů, který by měl být posuzovaným přípravkem léčen.

Dne 26. 7. 2024 Ústav obdržel podání účastníka VZP obsahující odpověď na výzvu ze dne 12. 7. 2024.

K počtu pacientů, penetraci na trh a dopadu na rozpočet účastník VZP uvádí, že ve svých vyjádřeních k dopadu na rozpočet vychází z výsledků zhodnocených Ústavem v dané hodnotící zprávě. Přitom k tomu, aby bylo vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu validní, je potřebné relevantní zhodnocení všech klinických a farmakoekonomických parametrů Ústavem. Účastník VZP dále uvádí, že v kapitole H-1.3 strukturovaného podání č. j. sukl153583/2024 držitel uvádí 60 – 72 pacientů vhodných k terapii předmětnou intervencí v prvních 5 letech. Účastník VZP uvádí, že z dostupných dat nelze jasně určit, u kolika pacientů ke dni zaslání této odpovědi bylo žádáno o mimořádnou úhradu LP KEYTRUDA. Účastník VZP eviduje žádosti o mimořádnou úhradu dle ustanovení § 16, resp. § 19 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nelze ovšem odlišit typ nádoru dle molekulární klasifikace.

Zároveň účastník VZP podotýká, že vnímá snahu Ústavu o zavedení praxe, nesouhlasí však s metodou zvolenou prostřednictvím vydávání výzvy na plátce k dosažení tohoto cíle. Účastník VZP není toho názoru, že obdržení informace z pohledu plátců ve fázi řízení po vydání hodnotící zprávy výrazně komplikuje následný průběh správního řízení, a to z důvodu, že jen v této fázi se může účastník VZP podrobně a kvalifikovaně vyjádřit k zhodnocením skutečností.

Ústav vzal výše uvedená podání účastníků řízení na vědomí s tím závěrem, že zdravotní pojišťovny nepředložily ve lhůtě pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to ani na výzvu Ústavu (ze dne 12. 7. 2024, č. j. sukl172984/2024), všechny požadované relevantní důkazy. Jak vyplývá z předmětné výzvy, Ústav požadoval reakci pojišťoven na údaje uvedené v žádosti o zahájení předmětného správního řízení za účelem zhodnocení dopadu do rozpočtu Ústavem v hodnotící zprávě. To nijak nebrání plátcům zdravotní péče v možnosti následně se vyjádřit ve stanovené lhůtě k podkladům pro vydání rozhodnutí dle ustanovení § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění, pokud nejde o činění nových návrhů a navrhování důkazů, které v souladu se zásadou koncentrace správního řízení měli učinit po zahájení správního řízení.

Ústav dále odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu, kde se klinickým i farmakoekonomickým posouzením LP KEYTRUDA v posuzované indikaci podrobněji zabývá.

Dne 31. 7. 2024 Ústav požádal o odborné stanovisko Českou onkologickou společnost ČLS JEP (ČOS) za účelem vyjádření se k otázce stávající hrazené terapie v indikaci adenokarcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce a dále k otázce počtu pacientů indikovaných k terapii pembrolizumabem. Žádost s dotazy je součástí odpovědi odborné společnosti.

Dne 6. 8. 2024 Ústav pod č. j. sukl194995/2024 obdržel odborné stanovisko ČOS ze dne 5. 8. 2024 k dotazům Ústavu.

Ústav vzal odborné stanovisko na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 3. 9. 2024 Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení aktualizovaných klinických a farmakoeconomických podkladů dle požadavků Ústavu uvedených ve výzvě a usnesením č. j. sukl222755/2024 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne 17. 9. 2024 Ústav obdržel žádost účastníka Merck o přerušení předmětného správního řízení do doby předložení požadovaných podkladů, maximálně do dne 25. 10. 2024. Důvodem byla časová náročnost vypracování podkladů požadovaných Ústavem ve výše uvedené výzvě.

Dne 18. 9. 2024 Ústav usnesením č. j. sukl237921/2024 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil.

Dne 18. 10. 2024 Ústav pod č. j. sukl271125/2024 obdržel žádost účastníka Merck o prodloužení přerušení správního řízení na dobu nezbytně nutnou, do předložení ve výzvě požadovaných podkladů, maximálně do 8. 11. 2024. Žadatel uvedl, že z důvodu časové náročnosti není schopen ve stanovené lhůtě požadované podklady dodat.

Dne 21. 10. 2024 Ústav usnesením č. j. sukl271512/2024 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil.

Dne 8. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl289822/2024, sukl289791/2024 a sukl289793/2024 a **dne 11. 11. 2024** pod č. j. sukl290891/2024 obdržel reakci žadatele na výše uvedenou výzvu k součinnosti spočívající v doplnění požadovaných podkladů formou strukturovaného podání. Část podání byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 11. 11. 2024 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 8. 11. 2024 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 29. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl311016/2024 vydal hodnotící zprávu (1.HZ), ve které navrhl posuzovanému léčivému přípravku KEYTRUDA stanovit výši a podmínky první dočasné úhrady na dobu 3 let v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny v první linii léčby HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u pacientů jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl311029/2024 ze dne 29. 11. 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 obdržel následující podání účastníka řízení.

Dne 9. 12. 2024 Ústav pod č. j. sukl321681/2024 obdržel podání žadatele, ve kterém dokládá scénář s navrženým finančním ujednáním s opravenou kalkulací dle Ústavu (založeno v režimu obchodního tajemství). Součástí podání byly také odkazy na Registr smluv a tam zveřejněná smluvní ujednání se všemi zdravotními pojišťovnami.

Ústav uvádí, že toto podání nepovažuje již za relevantní, jelikož žadatel předložil aktualizované podání dne 1. 5. 2025 (č. j. sukl166664/2025), viz níže.

Dne 16. 12. 2024 Ústav pod č. j. sukl329296/2024 obdržel negativní stanovisko účastníka VZP, k dopadu na rozpočet. Účastník VZP provedl vlastní analýzu akceptovatelnosti dopadu na rozpočet na základě interních dat.

Ústav posoudil podání účastníka VZP v souladu s rozhodnutími Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, a č. j.: MZDR 16698/2022-2/OLZP, zn.: L29/2022, ze dne 9. 6. 2022 (a rovněž na tato rozhodnutí navazujícími informacemi o požadavku na vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledku hodnocení analýzy dopadu na rozpočet publikovanými na webových stránkách Ústavu: <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uh rady-leciv/aktuality-pro-ucastniky/informace-k-prubehu-individualniho-spravniho-rizeni-o-uhrade-lp-pzlu-po-vydani-hodnotici-zpravy-vcetne-postupu-pri-predkladani-smluv-ovlivnujicich-nakladovou-efektivitu-a-dopad-na-rozpocet/>). Ústav vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložena vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Ústav po důkladné úvaze uvádí, že takové vyjádření považuje za akceptovatelné, neboť bylo podloženo konkrétními a relevantními úvahami popsány dále. Ve svém vyjádření VZP v hodnoceném období uvedla predikci nákladů na základě dat z let 2019-2023 v posuzované C15 zhoubný novotvar jícnu a C16 zhoubný novotvar žaludku. Tato predikce byla následně ze strany VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaném v 1.HZ. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Hodnocená intervence tak pro rozpočet VZP znamená navýšení nákladů ve výši 141,3 – 234,8 mil. Kč v pěti letech, což odpovídá navýšení nákladů o 70-77 %. VZP uvedla, že výši dopadu do rozpočtu LP KEYTRUDA řádně posoudila ve vztahu k možnostem veřejného zdravotního pojištění, s ohledem na očekávané vstupy nových léčivých přípravků do systému úhrad a rozšíření indikačních kritérií u léčivých přípravků již hrazených. Dle vyjádření VZP je pak takové navýšení v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť může ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění.

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

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

Dne 19. 12. 2024 Ústav pod č. j. sukl335142/2024 obdržel žádost účastníka Merck o přerušení předmětného správního řízení, a to na dobu nezbytně nutnou, do 28. 2. 2025 nebo do ukončení jednání se zdravotní pojišťovnou, podle toho, co nastane dříve. Důvodem bylo zahájení jednání s účastníkem VZP.

Dne 23. 12. 2024 Ústav usnesením č. j. sukl337260/2024 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil.

Dne 28. 2. 2025 Ústav pod č. j. sukl77892/2025 obdržel opakovanou žádost účastníka Merck o přerušení předmětného správního řízení, a to na dobu nezbytně nutnou, do 4. 4. 2025 nebo do ukončení jednání se zdravotní pojišťovnou, podle toho, co nastane dříve. Důvodem byla stále probíhající jednání.

Dne 3. 3. 2025 vydal Ústav usnesení č. j. sukl78257/2025, kterým částečně vyhověl požadavku žadatele a předmětné správní řízení přerušil do dne 25. 3. 2025. Ústav zároveň vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 1. 3. 2025 do dne doručení tohoto usnesení v předmětném správním řízení pokračuje.

Dne 26. 3. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 26. 3. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 27. 3. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl109045/2025 podání účastníka VZP, ve kterém potvrdil, že se žadatelem probíhají jednání, a proto žádá o stanovení lhůty k provedení tohoto úkonu v délce 30 dní.

Dne 28. 3. 2025 vydal Ústav sdělení č. j. sukl109435/2025 k doložení skutečnosti, kterým poskytl účastníkům řízení čas na jednání, která jsou nezbytná pro správné nastavení analýzy dopadu na rozpočet. Ústav požádal o předložení informace o výsledku těchto jednání ve lhůtě do 30 dnů ode dne doručení tohoto sdělení.

Dne 8. 4. 2025 Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl122402/2025 aktualizované cenové reference pro stanovení výše úhrady.

Dne 1. 5. 2025 Ústav pod č. j. sukl166664/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém předložil aktualizované výsledky analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet s nově uvažovaným cenovým ujednáním předmětného LP KEYTRUDA. Podání bylo do spisu založeno v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 6. 5. 2025 Ústav pod č. j. sukl170295/2025 obdržel podání žadatele obsahující žádost o stanovení druhé lhůty k doložení smluvních ujednání, neboť aktuálně probíhá jejich finalizace.

Dne 6. 5. 2025 vydal Ústav druhé sdělení č. j. sukl170505/2025 k doložení skutečnosti, kterým poskytl účastníkům řízení čas na jednání, která jsou nezbytná pro správné nastavení analýzy dopadu na rozpočet. Ústav požádal o předložení informace o výsledku těchto jednání ve lhůtě do 30 dnů ode dne doručení tohoto sdělení.

Dne 19. 5. 2025 Ústav pod č. j. sukl188734/2025 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém informuje o uzavření smluvních ujednání snižujících nákladů na léčbu posuzovaným přípravkem.

Dne 21. 5. 2025 a 26. 5. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl191355/2025 a č. j. sukl200698/2025 podání žadatele, ve kterém předkládá uzavřená smluvní ujednání s účastníkem VZP i Svaz reflektující náklady uvažované v aktualizaci CEA/BIA předložené dne 1. 5. 2025.

Ústav vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k nim vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 2. 6. 2025 Ústav vydal druhou hodnotící zprávu (2.HZ), č. j. sukl211089/2025, ve které navrhl stanovit výši a podmínky první dočasné úhrady vysoce inovativnímu LP KEYTRUDA na dobu 3 let v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny v první linii léčby HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u pacientů jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl211102/2025, ze dne 2. 6. 2025. Současně byli účastníci řízení

informování, 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 následující podání účastníků řízení:

Dne 3. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl214590/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření se ke 2. HZ.

Dne 5. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl217409/2025 a sukl217393/2025 obdržel podání účastníků VZP a Svaz, ve kterých se vzdávají svého práva na vyjádření se ke 2. HZ.

Ústav vzal výše uvedená podání na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí ve věci.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [18. 11. 2024]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. SVOD, Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR, [11. 11. 2024]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/res/file/karty-diagnoz/c16.pdf>.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 2.2025 — April 4, 2025.
4. Janjigian, Y. Y. *et al.* Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* **402**, 2197–2208 (2023).
5. Český statistický úřad. Obyvatelstvo. Úmrtnostní tabulky. <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=statistiky&katalog=32592>.
6. Modrá kniha České onkologické společnosti. 1. 3. 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos>.
7. Lordick, F. *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **33**, 1005–1020 (2022).
8. Cunningham, D. *et al.* Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* **358**, 36–46 (2008).
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for untreated locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma [ID3742] Committee Papers.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for untreated locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, Technology appraisal guidance. Published: 12 June 2024. Dostupné z: www.nice.org.uk/guidance/ta983.
11. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab concentrate for solution for infusion (Keytruda®). Dostupné z: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8460/pembrolizumab-keytruda-mgc-final-june-2024-for-website.pdf>.
12. Pourrahmat, M.-M. *et al.* Health state utility values by cancer stage: a systematic literature review. *Eur J Health Econ* **22**, 1275–1288 (2021).
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. [20. 11. 2024]. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
14. Hernández Alava, M., Pudney, S. & Wailoo, A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *PharmacoEconomics* **41**, 199–207 (2023).

15. NICE DSU TSD 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf. (2013).
16. NICE. TA737 Final appraisal document: Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer. Dostupné z: Overview | Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer | Guidance | NICE. (2021).
17. Stanovisko České onkologické společnosti ČLS JEP ze dne 5. 8. 2024, sp. zn. SUKLS153583/2024, č.j. sukl194995/2024.
18. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady LP OPDIVO vedeném pod sp. zn. SUKLS210185/2022 ze dne 30. 6. 2023, které nabylo právní moci dne 8. 7. 2023.
19. <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer>. [27. 05. 2025]
20. Cenové reference a podklady pro stanovení výše úhrady vložené do spisu dne 8. 4. 2025 pod č. j. sukl122402/2025.

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.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

V předmětném správním řízení je žádáno o stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku (VILP) KEYTRUDA v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií v léčbě první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých pacientů jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS (kombinované pozitivní skóre) ≥ 1 .

Navržená indikace odpovídá registrované indikaci LP KEYTRUDA uvedené v SmPC¹.

LP KEYTRUDA má stanovenou trvalou i dočasnou úhradu v řadě terapeutických indikací. Tyto indikace nejsou předmětem posouzení v tomto správním řízení sp. zn. SUKLS153583/2024.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Incidence zhoubných nádorů žaludku v ČR je 13,8 případů/100 tis. osob (roční průměr za období 2018-2022).² Celosvětově představuje karcinom žaludku pátou nejčastější malignitu a třetí nejčastější příčinu úmrtí u maligních diagnóz. Karcinom žaludku je často diagnostikován v pokročilém neoperabilním nebo metastatickém stádiu s velmi špatnou prognózou. Mezi rizikové faktory vzniku karcinomu žaludku patří infekce *Helicobacter pylori*, kouření, vysoký příjem soli a další dietní faktory. 95 % nádorů žaludku představují adenokarcinomy.³

Přežívání pacientů s pokročilým/metastatickým adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ) dosahovalo v registrační studii KEYNOTE-811⁴ u pacientů léčených komparátorovou chemoterapií 15,7 měsíců, s

mediánem věku 63 let. Dle úmrtnostních tabulek (2023) je předpokládanou délkou života v 63. roce života 18,17 let u mužů a 22,13 let u žen.⁵

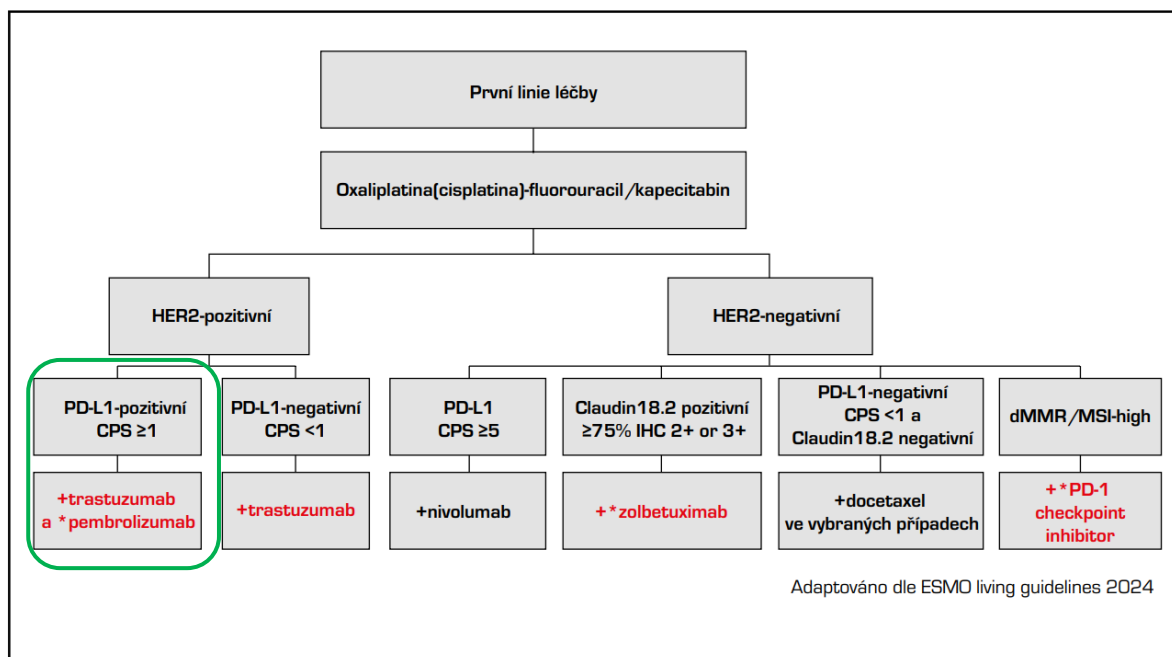
Požadovanou indikaci, tj. pokročilý/metastatický adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce, lze proto považovat za vysoce závažné onemocnění dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 %, z 18–22 let na cca 15,7 měsíců.

Postavení přípravku v managementu léčby

Terapie adenokarcinomu gastroezofageální junkce (GEJ) je analogická léčbě adenokarcinomu žaludku.⁶

i) *Modrá kniha ČOS⁶*

K léčbě pacientů s HER2-positivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo GEJ, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění je dle Modré knihy uváděna cílená léčba trastuzumabem v kombinaci s kapecitabinem nebo fluorouracilem a cisplatinou. V případě kontraindikace je možno použít režim s oxaliplatinou. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ a výsledek IHC2+ potvrzen pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Dále jsou v Modré knize uvedeny výsledky studie KEYNOTE-811, kde přidání **pembrolizumabu** k trastuzumabu a chemoterapii vedlo ke zlepšení odpovědi na léčbu.



Obrázek 1. První linie léčby inoperabilního či metastatického adenokarcinomu GEJ/žaludku

ii) *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines³*

NCCN zahrnuje mezi preferovanou léčbu pokročilého nebo metastazujícího karcinomu žaludku nebo GEJ s overexpresí HER2 kombinace:

- **pembrolizumab** + trastuzumab + fluopyrimidin + oxaliplatina u PD-L1 CPS ≥ 1,
- **pembrolizumab** + trastuzumab + fluopyrimidin + cisplatina u PD-L1 CPS ≥ 1,
- trastuzumab + fluopyrimidin + oxaliplatina,
- trastuzumab + fluopyrimidin + cisplatina.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

First-Line Therapy • Oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity.
Preferred Regimens • HER2 overexpression positive^c › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, and trastuzumab › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, trastuzumab, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1)^{e,f,15-16} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), cisplatin, and trastuzumab (category 1)¹⁷ › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), cisplatin, trastuzumab, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1)^{e,f,15-16} • HER2 overexpression negative^c › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5)^{e,f,18} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5)^{e,f,19} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, and tislelizumab-jsgf for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5)^{e,f,20} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, and zolbetuximab-clzb for CLDN18.2 positive^c (category 1)^{21,22} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine) and oxaliplatin²³⁻²⁵ › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5)^{e,f,19} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), cisplatin, and tislelizumab-jsgf for PD-L1 CPS ≥1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥5)^{e,f,20} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine) and cisplatin^{23,26-28} • MSI-H/dMMR tumors (independent of PD-L1 status)^c › Pembrolizumab^{e,f,29-31} › Dostarlimab-gxly^{e,f,32} › Nivolumab and ipilimumab^{e,f,18} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab^{e,f,18} › Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab^{e,f,30,31}
Other Recommended Regimens • Fluorouracil^{a,9} and irinotecan^{h,33} • Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin^{h,34-38} • Docetaxel with or without cisplatin^{h,39-42} • Fluoropyrimidine^{h,27,43,44} (fluorouracil^a or capecitabine) • Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil^{a,h,45,46}
Useful in Certain Circumstances • Entrectinib, larotrectinib, or repotrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B)⁴⁷⁻⁴⁹

Obrázek 2. Systémová léčba lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku dle NCCN.

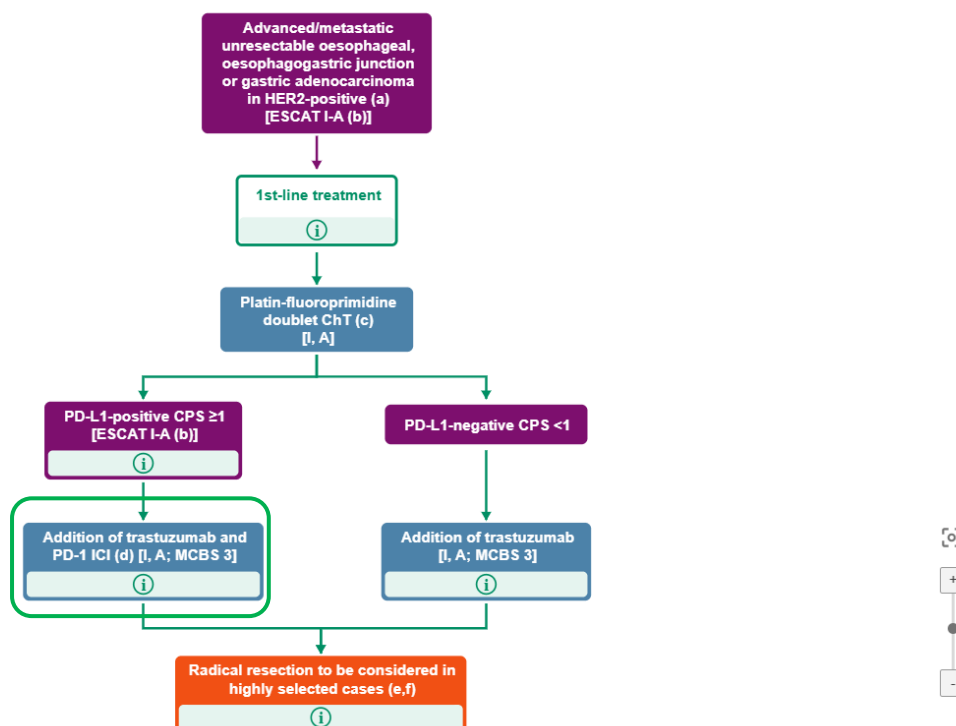
iii) European Society for Medical Oncology (ESMO)⁷

ESMO doporučuje trastuzumab + chemoterapii coby preferovanou terapii v 1. linii pokročilého nádoru žaludku a GEJ HER2-pozitivních. Pembrolizumab u této skupiny pacientů není v těchto doporučeních z r. 2022 ještě uveden.

V rámci tzv. Living Guidelines¹⁹ je uvedeno následující schéma:

First-line for HER2-positive

v1.4 - September 2024



Obrázek 3. Algoritmus léčby pokročilého/metastatického neresekabilního HER2-pozitivního karcinomu žaludku dle ESMO.

Závěr Ústavu:

Pembrolizumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií v indikaci první linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního/metastatického karcinomu žaludku nebo GEJ je uváděn v doporučených postupech v Modré knize⁶ i zahraničními odbornými společnostmi (NCCN³, ESMO¹⁹) jako preferovaná terapie u HER2-pozitivních tumorů.

Identifikace relevantních komparátorů

Na základě doporučených postupů (Modrá kniha⁶, ESMO¹⁹, NCCN guidelines³) Ústav jako relevantní komparátor identifikoval kombinaci **trastuzumab + fluorouracil + cisplatina**, který byl použit v podkladové studii KEYNOTE-811 a má stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Další možné komparátorové režimy (trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatina/cisplatina) nejsou relevantní, neboť dle indikačního omezení je trastuzumab v léčbě karcinomu žaludku a GEJ hrazen pouze v kombinaci s fluorouracilem a cisplatinou.

Ústav doplňuje, že cisplatina i oxaliplatina stejně jako fluorouracil a kapecitabin jsou dle Modré knihy⁶ volně zaměnitelné a v klinické studii REAL2 byla prokázána jejich srovnatelná účinnost.⁸ V podkladové studii KEYNOTE-811 nebyl zjištěn rozdíl v účinnosti mezi jednotlivými chemoterapeutickými režimy.⁴

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost pembrolizumabu v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií (ChT) byla hodnocena vzhledem k trastuzumabu + ChT v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 KEYNOTE-811⁴ u pacientů s předchozím neléčeným neresekabilním pokročilým nebo metastatickým HER2 pozitivním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ).

Randomizace byla stratifikována podle regionu (Austrálie, Izrael, Evropa, Severní Amerika vs. Asie vs. zbytek světa), nádorového statusu PD-L1 (≥ 1 vs. < 1) a režimu chemoterapie (fluorouracil+cisplatina vs. kapecitabin+oxaliplatina). Celkem 698 pacientů bylo randomizováno buď k užívání pembrolizumabu v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií (P+T+ChT, N=350) nebo k trastuzumabu a chemoterapii (T+ChT, N=348).

Pacienti v rameni s P+T+ChT obdrželi pembrolizumab v dávce 200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny. Všichni pacienti (P+T+ChT, T+ChT) obdrželi trastuzumab v dávce 6 mg/kg i.v. každé 3 týdny po nasycovací dávce 8 mg/kg a buď fluorouracil (800 mg/m² i.v. 1.-5. den každého 3týdenního cyklu) + cisplatinu (80 mg/m² i.v. každé 3 týdny) nebo kapecitabin (1000 mg/m² p.o. 2x denně 1.-14. den každého 3týdenního cyklu) + oxaliplatinu (130 mg/m² i.v. každé 3 týdny). Léčba pokračovala do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity nebo v případě pembrolizumabu až 35 cyklů.

Primární kritéria účinnosti byly PFS (dle RECIST v1.1) a OS u ITT populace. V rámci plánované analýzy podskupin byla hodnocena účinnost u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 vs. CPS < 1 . Sekundární parametry zahrnovaly objektivní odpověď (podíl pacientů s úplnou nebo částečnou odpovědí) a trvání odpovědi (dobu od dosažení úplné nebo částečné odpovědi do progresu) podle kritérií RECIST v1.1 a bezpečnost.

Pro hodnocení v tomto správním řízení je relevantní populace pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 , pro kterou je žádaná úhrada.

Tab. č. 1: Charakteristiky pacientů zařazených do studie KEYNOTE-811

KEYNOTE-811	P+T+ChT	T+ChT
	N = 350	N = 348
Věk, medián (roky)	62 (54–69)	63 (55–70)
Podíl mužů (%)	81	80
Rasa (%)		
Bílá	62	61
Asijská	34	35
Geografický region (%)		
Austrálie, Izrael, Evropa, Severní Amerika	32	32
Asie	34	34
Zbytek světa	34	34
Stav výkonnosti dle ECOG (%)		
0	42	42
1	58	58
Expres PD-L1 na nádorových buňkách (%):		
<1 %	15	15
≥ 1 %	85	85
HER2 status (%)		
IHC 2+ ISH pozitivní	18	24
IHC 3+	82	75
Lokalizace tumoru (%)		
Žaludek	69	65
GEJ	31	35

Stádium onemocnění (metastatic sites)	0-2 ≥ 3	51 49	57 43
Chemoterapeutický režim (%)			
Kaprecitabin+oxaliplatina		85	86
Fluorouracil+cisplatina		15	14

Tab. č. 2: Výsledky dle **třetí interim analýzy** (finální analýzy pro PFS a interim analýzy pro OS) studie KEYNOTE-811 (data cut-off 29. 3. 2023, medián sledování 38,4 měs. ve skupině P+T+ChT a 38,6 měs. ve skupině T+ChT):⁴

Celkové přežití		
ITT populace	P+T+ChT N = 350	T+ChT N = 348
Medián OS (95% CI)	20 měs. (17,8; 22,1)	16,8 měs. (15,0; 18,7)
HR pro OS (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
populace pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1	P+T+ChT N = 298	T+ChT N = 296
Medián (95% CI)	20 měs. (17,9; 22,7)	15,7 měs. (13,5; 18,5)
HR pro OS (95% CI)	0,81 (0,67; 0,98)	
Přežití bez progresse		
ITT populace	P+T+ChT N = 350	T+ChT N = 348
Medián (95% CI) (měsíce)	10 měs. (8,6; 12,2)	8,1 měs. (7,1; 8,6)
HR pro PFS (95% CI)	0,73 (0,61; 0,87)	
populace pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1	P+T+ChT N = 298	T+ChT N = 296
Medián (95% CI)	10,9 měs. (8,5; 12,5)	7,3 měs. (6,8; 8,5)
HR pro PFS (95% CI)	0,71 (0,59; 0,86)	

Pozn. U pacientů s PD-L1 CPS < 1 nebyl prokázán žádný vliv na PFS: HR 1,03 (0,65; 1,64).

Randomizace studie KEYNOTE-811 byla stratifikována podle regionu (Austrálie, Izrael, Evropa, Severní Amerika vs. Asie vs. zbytek světa) a jak je zřejmé z analýzy PFS v rámci třetí interim analýzy, u asijských pacientů jsou výsledky horší v porovnání s ostatními skupinami.

Obr. č. 4: Analýza PFS dle podskupin ve studii KEYNOTE-811

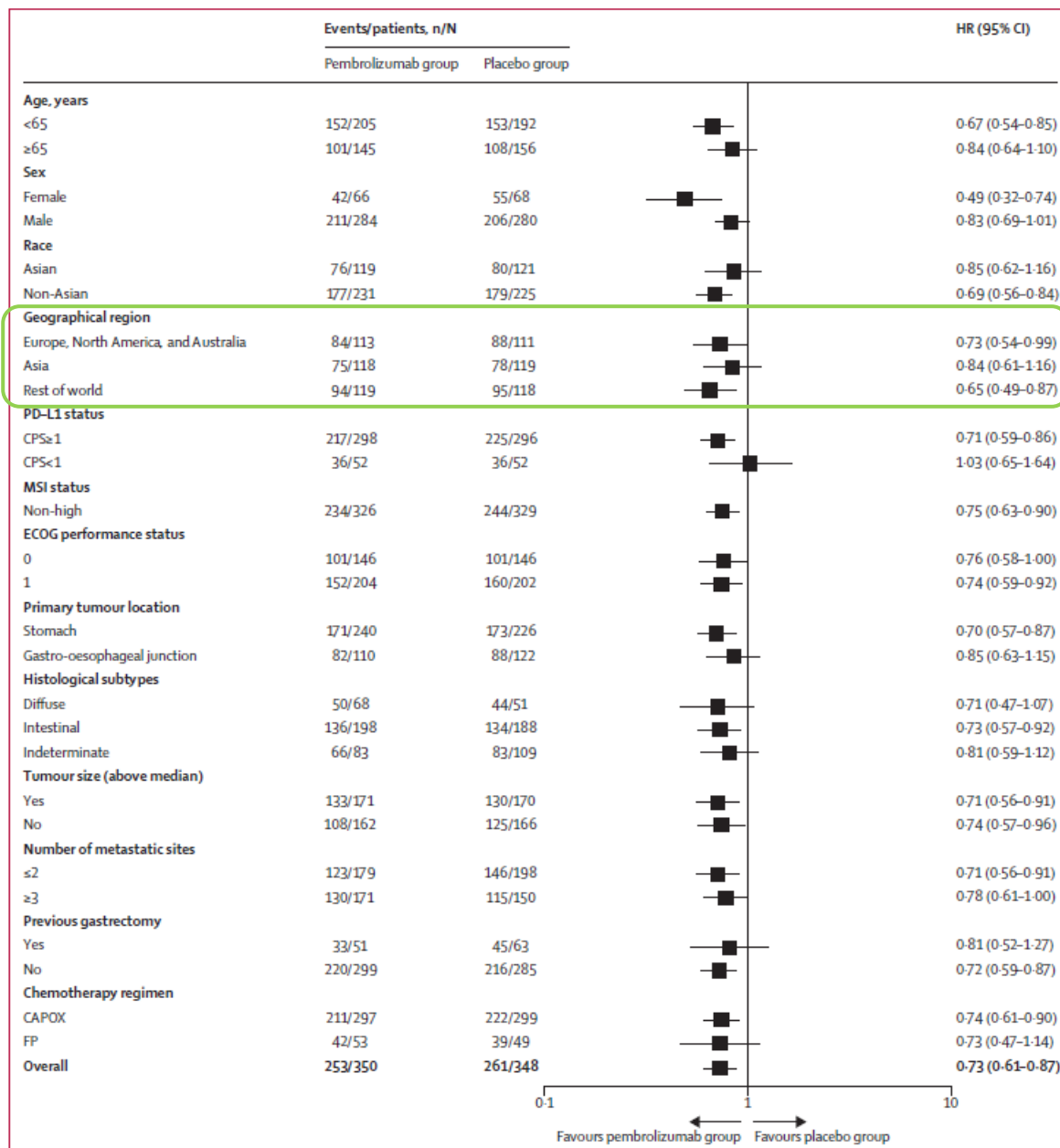


Figure 3: Forest plot analysis of progression-free survival in prespecified subgroups in the intention-to-treat population at the third interim analysis
For subgroup variables with two levels, if one level of the subgroup variable had fewer than 20 patients, that subgroup was not included. CAPOX=capecitabine plus oxaliplatin. CPS=combined positive score. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. FP=fluorouracil plus cisplatin. HR=hazard ratio. MSI=microsatellite instability.

Žadatel předložil Ústavu výsledky studie KEYNOTE-811 u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 s vyloučením pacientů z regionu Asie, které byly použity v rámci řízení u agentury NICE.⁹

<i>populace neasijských pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1</i>	P+T+ChT N = 202	T+ChT N = 200
Celkové přežití		
Medián OS (95 % CI)	18,6 měs. (15,5; 21,2)	12,06 měs. (11,1; 14,9)
HR pro OS (95 % CI)	0,70 (0,56; 0,87)	
Přežití bez progrese		
Medián (95 % CI) (měsíce)	9,9 měs. (8,3; 11,4)	6,4 měs. (5,6; 7,4)

HR pro PFS (95 % CI)	0,64 (0,51; 0,80)
----------------------	--------------------------

Výsledky podskupiny neasijských pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 ukázaly nižší HR PFS oproti celkové skupině pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 , konkrétně 0,64 vs. 0,71.

K tomu Ústav uvádí, že pro takto konkrétně definovanou podskupinu (podle typu nádoru i podle regionu) byla pro oba parametry provedena stratifikace. Populace pacientů s vyloučením pacientů z regionu Asie více odpovídá české populaci (oproti celkové populaci studie KEYNOTE-811), Ústav proto považuje výsledky u této podskupiny za relevantní pro klinickou praxi v ČR.

Bezpečnost:

Profil NÚ P+T+ChT odpovídal známým NÚ jednotlivých komponent léčby, nebyly zjištěny žádné nové NÚ. Závažné NÚ související s léčbou a NÚ vedoucí k přerušení léčby byly častější u P+T+ChT ve srovnání s T+ChT, nicméně celkový bezpečnostní profil lze považovat za přijatelný, viz následující tabulka⁴.

Tab. č. 3: nežádoucí účinky ve studii KEYNOTE-811

	Pembrolizumab group (N=350)		Placebo group (N=346)	
	Any	Grade ≥ 3	Any	Grade ≥ 3
Any adverse event	347 (99%)	248 (71%)	346 (100%)	225 (65%)
Any treatment-related adverse event*	341 (97%)	204 (58%)	334 (97%)	176 (51%)
Serious	88 (25%)	76 (22%)	79 (23%)	66 (19%)
Led to death	4 (1%)	4 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
Led to discontinuation of any drug	124 (35%)	59 (17%)	108 (31%)	44 (13%)
Any adverse event of interest†	132 (38%)	36 (10%)	83 (24%)	12 (3%)

(Table 2 continues on next page)

	Pembrolizumab group (N=350)		Placebo group (N=346)	
	Any	Grade ≥3	Any	Grade ≥3
(Continued from previous page)				
Treatment-related adverse events				
Diarrhoea	165 (47%)	31 (9%)	145 (42%)	27 (8%)
Nausea	154 (44%)	14 (4%)	152 (44%)	15 (4%)
Anaemia	109 (31%)	21 (6%)	113 (33%)	20 (6%)
Neutrophil count decreased	92 (26%)	28 (8%)	83 (24%)	30 (9%)
Decreased appetite	91 (26%)	11 (3%)	91 (26%)	11 (3%)
Platelet count decreased	89 (25%)	22 (6%)	93 (27%)	23 (7%)
Vomiting	88 (25%)	14 (4%)	86 (25%)	10 (3%)
Peripheral sensory neuropathy	84 (24%)	13 (4%)	73 (21%)	7 (2%)
Plantar-palmar erythrodysesthesia syndrome	78 (22%)	5 (1%)	72 (21%)	5 (1%)
Fatigue	69 (20%)	12 (3%)	57 (16%)	8 (2%)
Aspartate aminotransferase increased	66 (19%)	6 (2%)	50 (14%)	1 (<1%)
Peripheral neuropathy	60 (17%)	8 (2%)	63 (18%)	9 (3%)
Neutropenia	59 (17%)	22 (6%)	54 (16%)	16 (5%)
White blood cell count decreased	53 (15%)	3 (1%)	41 (12%)	6 (2%)
Alanine aminotransferase increased	51 (15%)	3 (1%)	41 (12%)	1 (<1%)
Weight decreased	42 (12%)	5 (1%)	24 (7%)	2 (1%)
Thrombocytopenia	40 (11%)	11 (3%)	44 (13%)	6 (2%)
Asthenia	39 (11%)	7 (2%)	50 (14%)	9 (3%)
Blood bilirubin increased	39 (11%)	3 (1%)	27 (8%)	2 (1%)
Stomatitis	36 (10%)	4 (1%)	31 (9%)	6 (2%)
Adverse events of interest†				
Infusion reactions	56 (16%)	9 (3%)	45 (13%)	2 (1%)
Hypothyroidism	37 (11%)	1 (<1%)	15 (4%)	0
Pneumonitis	21 (6%)	6 (2%)	5 (1%)	0
Colitis	17 (5%)	9 (3%)	10 (3%)	7 (2%)
Hyperthyroidism	14 (4%)	0	11 (3%)	0
Adrenal insufficiency	4 (1%)	1 (<1%)	0	0
Guillain-Barre syndrome	0	0	1 (<1%)	0
Hepatitis	2 (1%)	2 (1%)	4 (1%)	2 (1%)
Hypophysitis	4 (1%)	2 (1%)	0	0
Myocarditis	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Myositis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Nephritis	4 (1%)	1 (<1%)	0	0
Pancreatitis	0	0	1 (<1%)	0
Severe skin reactions	3 (1%)	3 (1%)	0	0
Thyroiditis	4 (1%)	0	0	0
Type 1 diabetes	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Uveitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Vasculitis	4 (1%)	0	1 (<1%)	0
Data are number (%) of patients in the as-treated population (ie, all patients who were randomly assigned and received at least one dose of study treatment) with at least one occurrence of the listed event. Adverse event data for the third interim analysis are provided in the appendix (p 10). *Treatment-related adverse events were attributed to study treatment by an investigator; reported are treatment-related adverse events that occurred in at least 10% of patients in any group. †Adverse events of interest were based on a list of terms specified by the funder, regardless of attribution to any study treatment by an investigator. Grade 5 adverse events of interest in the pembrolizumab group were hepatitis (n=1) and pneumonitis (n=2), which occurred in three (1%) patients; grade 5 adverse events of interest in the placebo group were myocarditis (n=1), which occurred in one (<1%) patient.				
Table 2: Summary of adverse events in all treated patients at the second interim analysis				

Závěr Ústavu ke studii KEYNOTE-811:

Kombinace terapie HER2 protilátkou trastuzumabem s ChT je standardem léčby HER2-pozitivních adenokarcinomů žaludku nebo GEJ. Přidání pembrolizumabu do kombinace s trastuzumabem a ChT ve studii KEYNOTE-811 vedlo k signifikantnímu prodloužení PFS oproti samotnému T+ChT, a to u ITT populace [(HR PFS = 0,73 (0,61; 0,87)) a dále u předem specifikované podskupiny pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 [HR PFS = **0,71 (0,59; 0,86)**]; **pro tuto skupinu pacientů byl přípravek KEYTRUDA registrován.**

Nyní dostupná data pro OS ze studie KEYNOTE-811 ukazují signifikantní prodloužení OS ve skupině P+T+ChT oproti režimu T+ChT u podskupiny pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 [HR OS = **0,81 (0,67; 0,98)**], budou dále předmětem finální analýzy.

Bezpečnostní profil trojkombinace je přijatelný.

Hodnocení zahraničních agentur

*NICE: Přidání pembrolizumabu do kombinace s trastuzumabem a chemoterapií významně zlepšuje u pacientů s dosud neléčeným lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastatickým HER2-pozitivním karcinomem žaludku nebo GEJ s PD-L1 CPS ≥ 1 celkové přežití oproti samotnému trastuzumabu + ChT. Vzhledem k velké nejistotě ohledně extrapolace účinnostních dat ovšem nebyla tato terapie dle hodnocení NICE shledána jako nákladově efektivní.*¹⁰

*SMC: Přidání pembrolizumabu do kombinace s trastuzumabem a chemoterapií významně zlepšuje u pacientů s dosud neléčeným lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastatickým HER2-pozitivním karcinomem žaludku nebo GEJ s PD-L1 CPS ≥ 1 přežití bez progresu a celkové přežití oproti samotnému trastuzumabu + ChT. Odůvodnění nákladů na léčbu ve vztahu k jejím zdravotním přínosům ze strany žadatele nebylo SMC vyhodnoceno jako dostatečné, navíc žadatel nepředložil dostatečně robustní ekonomickou analýzu.*¹¹

Údaje z klinické praxe

Údaje o výsledcích terapie pembrolizumabem v indikaci adenokarcinomu žaludku nebo GEJ dosud nejsou Ústavu k dispozici.

Limitace klinické evidence

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

Jistou limitací je zejména nezralost dat pro celkové přežití léčených pacientů (což však pro stanovení dočasné úhrady není na překážku, s ohledem na splnění relevantních kritérií VILP – viz níže, část „Posouzení inovativnosti“). Dále Ústav uvádí, že studie KEYNOTE-811 navíc dále probíhá a poskytne další údaje.

Dále, není žádáno o populaci pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 tumory ze studie KEYNOTE-811, ale pouze pro podskupinu pacientů s HER2-pozitivitou IHC 3+. Tato skutečnost vychází z toho, že trastuzumab, coby nedílná součást léčebného režimu s pembrolizumabem a chemoterapií, je hrazen pouze pro pacienty s IHC 3+ tumory.

Pacienti s IHC3+ představovali 82 % pacientů ve studii KEYNOTE-811 v rameni P+T+ChT a 75 % v rameni T+ChT, zbylou část představovali převážně pacienti s IHC2+ a pozitivní ISH (18 %, resp. 24 %).

Randomizace studie KEYNOTE-811 nebyla stratifikována podle IHC3+ statusu. Žadatel předložil v režimu obchodního tajemství adjustovanou analýzu podskupiny pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 a IHC 3+ tumory. Žadatel k tomu uvedl, že z důvodu nerovnováhy v počátečních charakteristikách u této podskupiny pacientů, která nebyla předem definovaná v protokolu studie, bylo nutné přistoupit k očištění o rozdíly v počátečních charakteristikách. Samotná nerovnováha základních charakteristik byla patrná nejvíce v zastoupení pohlaví, věkových skupin, geografické příslušnosti, nebo chemoterapeutického režimu indikovaného v rámci standardu léčby. Pro očištění

o rozdíly v počátečních charakteristikách byl využit Coxův regresní model s kovariáty geografický region a typ použitého chemoterapeutického režimu, které byly současně i stratifikačními faktory. Výsledky při očištění pomocí Coxovy regrese ukázaly, že výsledné HR PFS v subpopulaci PD-L1 CPS $\geq$ 1, IHC 3+ je nižší než HR PFS pro PD-L1 CPS $\geq$ 1.

K tomu Ústav uvádí, že pro tuto kombinaci faktorů (PD-L1 CPS skóre, IHC statut) studie nebyla stratifikována a tato podskupina nebyla předspecifikována v protokolu. Adjustovanou analýzu předloženou žadatelem v režimu obchodního tajemství, která ukazuje **vyšší** přínos terapie P+T+ChT u pacientů s IHC3+ oproti celkové skupině pacientů s PD-L1 CPS $\geq$ 1 tumory Ústav s ohledem na výše uvedené považuje za vysoce nejistý.

Ústav vzal dále do úvahy výsledky studie ToGA, která hodnotila účinnost trastuzumabu v kombinaci s ChT oproti samotné ChT v závislosti na výši exprese HER2+, ve které byl u pacientů s vyšší expresí HER2 prokázán vyšší benefit léčby HER2 cílenou terapií.³

Ústav proto účinnost terapie P+T+ChT pro populaci pacientů s PD-L1 CPS $\geq$ 1 tumory ze studie KEYNOTE-811 akceptuje i pro podskupinu pacientů s HER2 IHC 3+ s předpokladem, že přínos terapie P+T+ChT u pacientů s PD-L1 CPS $\geq$ 1 s HER2 IHC3+ **nebude nižší, resp. bude minimálně srovnatelný** s celkovou populací pacientů s PD-L1 CPS $\geq$ 1 tumory ve studii KEYNOTE-811.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

LP KEYTRUDA lze označit za vysoce inovativní léčivý přípravek podle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Hodnocení Ústavu

Dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění lze za vysoce inovativní označit léčivý přípravek určený pro léčbu vysoce závažného onemocnění, kterým se rozumí onemocnění vyžadující trvalou nebo dlouhodobou hospitalizaci, onemocnění vedoucí k častým opakovaným hospitalizacím po dobu několika let nebo k invaliditě, onemocnění, které má za následek trvalé závažné poškození zdraví, úplnou nebo téměř úplnou ztrátu zraku, sluchu, řeči nebo pohybu, nebo onemocnění, které zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.

Dostupné údaje o takovém vysoce inovativním léčivém přípravku musí dostatečně průkazně odůvodnit jeho přínos pro léčbu vysoce závažného onemocnění, a to tím, že

- a) primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě, nebo*
- b) se prokáže prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce.*

Jak je podrobněji uvedeno v části „Charakteristika onemocnění“, pokročilý/metastatický adenokarcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ) zkracuje očekávanou délku života o více než 20 %, tj. na 15,7 měsíců (viz KEYNOTE-811⁴), namísto očekávaných 18-22 let⁵.

Primárními koncovými parametry ve studii KEYNOTE-811 bylo **přežití bez progresu (PFS)** a **celkové přežití (OS)** u ITT populace.

K vlivu parametru PFS na kvalitu života Ústav uvádí, že obecně platí, že kvalita života se zhoršuje s rostoucí pokročilostí onemocnění (viz Pourrahmat et al. 2021¹²) a metastatické onemocnění po další progresi je tedy větší zátěží pro kvalitu života pacienta než před další progresí. Pro posuzovanou terapii jsou kromě tohoto obecného podkladu k dispozici rovněž výsledky sledování kvality života přímo ze studie KEYNOTE-811 (viz dokument „38_OT_KN811_EQ-5D-5L_CPS1_IA2.pdf“ předložený Ústavu v režimu obchodního tajemství dne 20. 6. 2024). Hodnoty dosaženého skóre kvality života ve stavu bez progresu a ve stavu po progresi žadatel shrnuje v tabulce G-14 strukturovaného podání takto:

Tabulka G-14: Použité hodnoty utility v alternativním scénáři (progression status analýza)

Health state	N	Mean	SE
Progression-free	561	0.851	0.003
Progressed disease	285	0.765	0.009

Hodnotami dosaženého skóre kvality života EQ-5D je tedy dostatečně doloženo, že parametr přežití bez progresu má dopad na kvalitu života pacientů s adenokarcinomem žaludku/GEJ.

Výsledky analýzy podskupin studie KEYNOTE-811 v léčbě 1. linie pokročilého adenokarcinomu žaludku nebo GEJ vykazují pro požadovanou **podskupinu pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 a HER IHC3+** (s vyloučením pacientů z regionu Asie) **HR PFS 0,64** (0,51; 0,80), tj. relativní riziko bylo u pacientů léčených pembrolizumabem + trastuzumabem + chemoterapií sníženo o **36 %** oproti komparátoru trastuzumabu a chemoterapii.

Medián celkového přežití byl dle této analýzy 18,60 měs. (15,5; 21,2) u pacientů léčených pembrolizumabem + trastuzumabem + chemoterapií ve srovnání s 12,06 měs. (11,1; 14,9) u pacientů léčených trastuzumabem + chemoterapií, tzn. došlo k prodloužení střední délky **celkového přežití o 6,54 měsíce**, tj. **o 54 %**.

Ústav výsledky studie KEYNOTE-811 pro požadovanou podskupinu pacientů akceptoval (více v části „Komparativní účinnost a bezpečnost“) a na jejím základě dospěl k závěru, že **LP KEYTRUDA v předmětné indikaci splňuje zákonná kritéria vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění**, jelikož v léčbě vysoce závažného onemocnění prokázal alespoň 30 % zlepšení oproti hrazené léčbě v primárním parametru PFS, majícím dopad na kvalitu života, a zároveň prodloužení střední doby celkového přežití pacientů alespoň o 30 % a nejméně o 3 měsíce.

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

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

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

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací pro účely tohoto správního řízení je **léčba HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce**.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného LP KEYTRUDA Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem **pembrolizumabu k léčbě**

HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

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

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

9,5238 mg

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.

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

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹³	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
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.

Podle SmPC je doporučené dávkování pembrolizumabu 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů.¹ V registrační studii bylo použito dávkování 200 mg každé 3 týdny.⁴

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

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovil ODTD ve výši 9,5238 mg, frekvence dávkování cyklicky.

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 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (Cytostatika – monoklonální protilátky).

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Nebylo předmětem správního 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 posuzovaný léčivý přípravek je zařazen do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky pembrolizumab k léčbě HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v tomto přípravku 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 5233,6049 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 1. čtvrtletí 2025 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 1. čtvrtletí 2025.

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

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
pembrolizumab	9,5238 mg	KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	54952,90626000 Kč	10,50001050	Německo

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)	5233,6049 Kč (54952,90626000 Kč/10,50001050)
200 mg (výchozí pro ODTD)	109905,8130 Kč (5233,6049 Kč/9,5238 Kč*200)
100 mg	54952,9064 Kč (5233,6049 Kč/9,5238 Kč*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, 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 7,31 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných na Slovensku a v Rumunsku.

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).

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

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

KÓD	JUHR1 (Kč)	LEG JUHR1	SP.ZN. JUHR1	JUHR2 (Kč)	LEG JUHR2	SP.ZN. JUHR2
0209484	57115,86	S	SUKLS247906/2023	58871,15	1	SUKLS27159/2022

KÓD	JUHR3 (Kč)	LEG JUHR3	SP.ZN. JUHR3	JUHR4 (Kč)	LEG JUHR4	SP.ZN. JUHR4
0209484	53995,50	1	SUKLS211701/2022	57155,80	1	SUKLS139907/2022

KÓD	JUHR5 (Kč)	LEG JUHR5	SP.ZN. JUHR	JUHR6 (Kč)	LEG JUHR6	SP.ZN. JUHR6
0209484	53995,50	1	SUKLS211710/2022	53995,50	1	SUKLS192494/2022

KÓD	JUHR7 (Kč)	LEG JUHR7	SP.ZN. JUHR			
0209484	53995,50	1	SUKLS269531/2023			

Ústav stanovil úhradu pro předmětný léčivý přípravek dle návrhu žadatele ve výši 53 955,50 Kč, protože takto stanovená úhrada je nižší než úhrada stanovená výše uvedeným postupem a není vyšší než dle ustanovení § 39d odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Informativní přepočet 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	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0209484	KEYTRUDA	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	53 955,50	54 952,91	62 599,72

Informativní přepočet 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

Dne 8. 11. 2024 a 11. 11. 2024 Ústav obdržel odpověď (č. j. sukl289791/2024, sukl289793/2024) na výzvu k součinnosti (č. j. sukl222755/2024) ze dne 3. 9. 2024, obsahující rovněž aktualizované farmakoekonomické analýzy, včetně verze v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl289822/2024, sukl290891/2024). Ústav se tedy dále vyjadřuje i k těmto podkladům.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku KEYTRUDA (pembrolizumab) podávaného v kombinaci s trastuzumabem a dále buď s chemoterapeutickým režimem (ChT) fluorouracil (FU) + cisplatina, nebo kapecitabin + oxaliplatin v srovnání s režimem trastuzumab + fluorouracil + cisplatina v indikaci první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 u dospělých pacientů, byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl *partitioned-survival* model, celoživotní (40 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely se studie KEYNOTE-811⁴, Janjigian et al. 2023 (data cut-off 29. 3. 2023). Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí *1k-hazard* funkce pro OS v ramenu hodnocené intervence a *1k-normal* funkce pro OS v ramenu komparátoru, log-normal funkce pro PFS. TOT data byla použita přímo z podkladové studie KEYNOTE-811 s ohledem na zralost dat bez nutnosti extrapolace. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely z podkladové studie KEYNOTE-811⁴, kde byla použita metoda EQ-5D-5L, pro převedení na hodnoty EQ-5D-3L byl použit mapovací algoritmus dle Hernández Alava et al. 2020¹⁴.

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 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 (včetně následné péče) a její administraci, management nežádoucích účinků, management onemocnění, testování PD-L1 statutu a náklady spojené s koncem života. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ platný v době podání, DRG a seznam zdravotních výkonů dle platné legislativy pro rok 2023.

Náklady na hodnocený přípravek představovaly 62 599,72 Kč/balení (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 4 468 273 Kč/QALY pro kombinaci pembrolizumab + trastuzumab + fluorouracil + cisplatina a 4 500 423 Kč/QALY pro kombinaci pembrolizumab + trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatina ve srovnání s komparátorem trastuzumab + fluorouracil + cisplatina. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Základní nastavení analýzy nákladové efektivity, hodnocená intervence, komparátor

Žadatel na žádost Ústavu předložil dvě separátní analýzy (při použití souhrnných účinnostních dat pro rameno s pembrolizumabem dle podkladové studie KEYNOTE-811), kde je hodnocená intervence (pembrolizumab) podávána společně s trastuzumabem a CHT, kterou představuje buď kombinace fluorouracil + cisplatina nebo kombinace kapecitabin + oxaliplatina, ve srovnání s režimem trastuzumab + fluorouracil + cisplatina (při použití souhrnných účinnostních dat pro komparátor dle podkladové studie KEYNOTE-811). Ústav toto nastavení akceptuje.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Oproti původnímu podání žadatel na žádost Ústavu aktualizoval účinnostní data v analýze nákladové efektivity a jako výchozí použil data z 3. interim analýzy pro subpopulaci PD-L1 s CPS ≥ 1 s vyloučením asijských pacientů. Ústav toto nastavení akceptuje.

Extrapolace

Žadatel na žádost Ústavu předložil kompletní aktualizované extrapolace dat PFS, OS z 3. interim analýzy včetně zhodnocení vhodnosti dle NICE DSU TSD 14¹⁵.

Žadatel pro základní scénář zvolil nastavení preferované při hodnocení NICE¹⁶, které reflektovalo vyjma statistické a vizuální shody rovněž klinickou plauzibilitu predikce přežití za horizontem dat. Ústav toto nastavení akceptuje.

Žadatel dále testoval nejvhodnější volby extrapolace standardními funkcemi (exponenciální, Weibullova, Gompertzova, logistické a gamma funkce) pro PFS a OS a dle nejvhodnější volby extrapolace vycházející ze statisticky a vizuálně klinicky nejlépe zhodnocených AIC/BIC kombinací všech testovaných distribucí, tedy pomocí spline modelů i standardních one-piece extrapolací.

Dále byl v rámci analýzy scénářů testován waning effect. Vzhledem k tomu, že základní scénář vychází z nastavení použitého u agentury NICE, kde byla zhodnocena rovněž klinická plauzibilita predikce OS v celoživotním horizontu, přičemž od 3. roku dochází k poklesu vzájemného benefitu OS mezi rameny a ke shodnému riziku přežití v obou ramenech od 10. roku, považuje Ústav další neuplatnění waning effect v základním scénáři v tomto případě za akceptovatelné.

Údaje o kvalitě života

Žadatel na žádost Ústavu modeloval utility dle stavu progresu v základním scénáři. V analýze scénářů testuje žadatel původní nastavení dle doby do úmrtí pacienta. Ústav toto nastavení akceptuje.

Náklady

Žadatel na žádost Ústavu kalkuluje s úhradou LP KEYTRUDA ve výši 62 599,72 Kč/balení, která byla navržena v rámci 2. HZ.

Žadatel na žádost Ústavu upravil dávkování a frekvenci podávání jednotlivých složek ChT dle podkladové studie KEYNOTE-811, což je rovněž v souladu se stanoviskem ČOS, ze dne 5. 8. 2024¹⁷.

Současně doložil v režimu obchodního tajemství zdrojové podklady hodnot relativní dávkové intenzity (RDI) a v modelu nákladové efektivity omezil počet vykázaných výkonů (kód 06115) pro výpočet nákladů na administraci na maximálně 3 na den. Ústav toto nastavení akceptuje.

Výsledky analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
HI + trastuzumab + fluorouracil + cisplatina	3 351 501 Kč	1,758	-	-	-
ChT	986 525 Kč	1,228	2 364 976 Kč	0,529	4 468 273

HI – hodnocená intervence

ChT – chemoterapie ((trastuzumab + fluorouracil + cisplatina)

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
HI + trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatina	3 368 517 Kč	1,758	-	-	-
ChT	986 525 Kč	1,228	2 381 992 Kč	0,529	4 500 423

HI – hodnocená intervence

ChT – chemoterapie (trastuzumab + fluorouracil + cisplatina)

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 1. 5. 2025 předložil scénář s aktualizovaným finančním ujednáním (č. j. sukl166664/2025). Výsledek tohoto scénáře není srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.

Scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 21. 5. 2025 a 26. 5. 2025 předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci (č. j. sukl191355/2025 a č. j. sukl200698/2025) dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek:

Způsob modelace utilit – dle času do úmrtí 4 342 964 Kč/QALY; 4 374 212 Kč/QALY

Extrapolace, zejména OS

- OS HI 2k-Odds, ChT Weibull; 2 577 056 Kč/QALY; 2 595 392 Kč/QALY
- OS i PFS log-logistická funkce o obou ramenech 4 907 957 Kč/QALY ;4 943 310 Kč/QALY

Waning effect

- od 6. roku 5 413 186 Kč/QALY; 5 452 236 Kč/QALY
- od 8. roku 5 056 735 Kč/QALY; 4 988 569 Kč/QALY

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

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LP KEYTRUDA (pembrolizumab) podávaného s trastuzumabem a chemoterapií (ChT) v indikaci první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 u dospělých pacientů ve srovnání s režimem trastuzumab + fluorouracil + cisplatina ukazuje ICER ve výši 4,47 mil. Kč/QALY pro kombinaci pembrolizumab + trastuzumab + fluorouracil + cisplatina a 4,50 mil. Kč/QALY pro kombinaci pembrolizumab + trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatinu. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

K srovnání poměrů nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správná řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav nenalezl 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.

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře rovněž není srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí. Scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.

Vzhledem k tomu, že přípravek je vyhodnocen jako vysoce inovativní, není s ohledem na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno. Prokázání nákladové efektivity bude vyžadováno u případného stanovení trvalé úhrady.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet LP KEYTRUDA (pembrolizumab) podávaného s trastuzumabem a s chemoterapeutickým režimem (ChT) fluorouracil (FU) + cisplatina, nebo s ChT režimem kapecitabin + oxaliplatinu ve srovnání s režimem trastuzumab + fluorouracil + cisplatina, v indikaci první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 u dospělých pacientů. Velikost cílové populace byla na základě SVOD² panelem expertů (předloženo v režimu obchodního tajemství) odhadnuta na 78 nově diagnostikovaných pacientů ročně a penetrace na trh představovala 77 až 92 %, což odpovídá celkem 60 až 72 nově léčeným pacientům ročně v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 62 599,72 Kč/balení (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 97,0 až 171,3 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného kombinací pembrolizumab + trastuzumab + fluorouracil + cisplatina odpovídaly 3 202 621 Kč, léčeného kombinací pembrolizumab + trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatinu 3 219 840 Kč (z toho pouze pembrolizumab 2 040 062 Kč), léčeného komparátorem trastuzumab + fluorouracil + cisplatina 824 522 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

Ústav požadoval použití 70 % podílu pacientů se statusem ECOG 0-1 v algoritmu odvození velikosti cílové populace, shodně jako ve správním řízení s LP OPDIVO (sp. zn. SUKLS210185/2022)¹⁸ v obdobné indikaci u HER-negativních pacientů, což preferovala rovněž ve svém stanovisku ČOS, ze dne 5. 8. 2024. Žadatel nicméně uvedl, že podíl ECOG 0-1 byl aplikován, na rozdíl od správného řízení sp. zn. SUKLS210185/2022 až v závěrečné fázi a po histologickém zhodnocení. Jelikož tato informace v rámci dotazu na OS uvedena nebyla a s přihlédnutím k tomu, že žadatel svůj odhad opírá o dotazování panelu expertů se zástupci významných onkologických center, které bylo statisticky vyhodnoceno, Ústav akceptuje původně uvažovanou hodnotu podílu 84 % pacientů s ECOG 0-1 uvažovanou v koncové části algoritmu odvození velikosti cílové populace.

Hodnocená intervence a komparátor

Žadatel na žádost Ústavu jako jediný komparátor uvažuje režim trastuzumab + fluorouracil + cisplatina a ve světě s hodnocenou intervencí uvažuje zastoupení 50:50 % pro kombinace hodnocené intervence pembrolizumab + trastuzumab + fluorouracil (FU) + cisplatina vs. pembrolizumab + trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatina. Toto nastavení je v souladu se stanoviskem ČOS, ze dne 5. 8. 2024, a Ústav ho akceptuje.

Náklady

Žadatel na žádost Ústavu kalkuluje s úhradou LP KEYTRUDA ve výši 62 599,72 Kč/balení, která byla navržena v rámci 2. HZ.

Dále Ústav uvádí, že žadatel při výpočtu nákladů pronásobuje příslušné náklady pro daný rok nesprávným počtem pacientů na léčbě v daném roce léčby (Tabulka 60-63 odpovědi na výzvu). Např. v Tabulce 60 je ve 2. roce kalkulováno s chybně uvedeným počtem pacientů **pokračujícími** z 1. roku analýzy (32 namísto 30 pacientů), které žadatel pronásobuje průměrnými náklady na 2. rok léčby (838 678 Kč) + počtem pacientů s **nově** zahájenou léčbou ve 2. roce (32 pacientů), které žadatel pronásobuje náklady na 1. rok léčby (2 237 374 Kč), přičemž pro 3.-5. rok žadatel postupoval analogicky. Jako správný postup Ústav považuje, kdy je 2. roce kalkulováno se stejným počtem pacientů jako v 1. roce analýzy (30 pacientů) * průměrné náklady na 2. rok léčby + pacienti s nově zahájenou léčbou ve 2. roce (32 pacientů) * průměrné náklady na 1. rok léčby, přičemž analogicky je postupováno dále pro 3.-5. rok. Ústav tedy přistoupil k přepočtu dle správného algoritmu pronásobení pro všechny použité intervence v obou světech. Uvedená korekce algoritmu pronásobení vedla k poklesu výsledku čistého dopadu na rozpočet v pěti letech o 1,6 %.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu (korekce algoritmu pronásobení)

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů T+ChT	78	78	78	78	78
	Náklady T+ChT (Kč)	49 165 116	61 035 858	64 112 412	64 312 716	64 312 716
	Náklady celkem (Kč)	49 165 116	61 035 858	64 112 412	64 312 716	64 312 716
Svět s intervencí	Počet pacientů T+ChT	18	14	8	8	6
	Počet pacientů HI + trastuzumab + fluorouracil + cisplatina	30	32	35	35	36
	Počet pacientů HI + trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatina	30	32	35	35	36
	Náklady T+ChT (Kč)	11 345 796	11 563 910	7 883 196	6 858 514	5 350 940
	Náklady (Kč) HI + trastuzumab + fluorouracil + cisplatina	67 121 220	96 756 308	108 491 296	111 681 924	114 283 953

Náklady HI (Kč)					
HI + trastuzumab + kapecitabin + oxaliplatin	67 637 790	97 307 316	109 093 961	112 284 589	114 903 837
Náklady VILP (pembrolizumab) (Kč)	88 772 580	128 321 892	139 441 226	142 804 340	145 763 426
Náklady celkem (Kč)	146 104 806	205 627 534	225 468 453	230 825 027	234 538 730
Dopad na rozpočet (Kč)	96 939 690	144 591 676	161 356 041	166 512 311	170 226 014
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč)					
Celkový počet vhodných pacientů ve stádiu III a IV neresekovatelní -20 % - dle žadatele	77 131 719	118 468 732	131 009 784	134 658 187	136 137 947
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč)					
Celkový počet vhodných pacientů ve stádiu III a IV neresekovatelní +20 % - dle žadatele	115 697 579	177 703 098	196 514 676	201 987 280	204 206 920

HI - hodnocená intervence
T+ChT- trastuzumab+chemoterapie

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 1. 5. 2025 předložil scénář s aktualizovaným finančním ujednáním (č. j. sukl166664/2025), dokument s názvem „OBCHODNÍ_TAJEMSTVÍ_LP_Keytruda_doplnění_CUA_BIA_2025_04_30“, str. 4, „Tabulka 6, náklady na LP KEYTRUDA uvedeny v 3. řádku odspodu „produkt BIA (pembrolizumab)“).

Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Na základě výsledku tohoto scénáře proto lze uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly dne 21. 5. 2025 a 26. 5. 2025 předloženy předmětné smlouvy (č. j. sukl191355/2025 a č. j. sukl200698/2025).

Posouzení výše dopadu na rozpočet

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

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS20161/2014	Herceptin	karcinom žaludku nebo gastroezofageálního spojení	37-51 milionů Kč
SUKLS187526/2016	LONSURF	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí
SUKLS186901/2017	STIVARGA	kolorektální karcinom	Dohoda s plátcí
SUKLS190182/2018	OPDIVO	skvamocelulární karcinom hlavy a krku	Dohoda s plátcí
SUKLS27159/2022	KEYTRUDA	kolorektální karcinom	66,3-154,3 milionů Kč
SUKLS209040/2022	KEYTRUDA	karcinom hlavy a krku	Dohoda s plátcí
SUKLS210185/2022	OPDIVO	karcinom jícnu	51,9-80,8 milionů Kč
SUKLS210185/2022	OPDIVO	karcinom žaludku nebo gastroezofageálního spojení	177,6-279,2 milionů Kč
SUKLS26297/2024	OPDIVO	kolorektální karcinom	53,0-336,0 milionů 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 s výše uvedeným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit. **Ústav dne 16. 12. 2024 takové vyjádření obdržel od účastníka VZP pod č. j. sukl329296/2024. Ústav uvádí, že v dalším průběhu správního řízení byla Ústavu dne 21. 5. 2025 a 26. 5. 2025 předložena smluvní ujednání limitující dopad na rozpočet (č. j. sukl191355/2025 a č. j. sukl200698/2025) s VZP a účastníkem Svaz, a proto konstatuje, že nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.**

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

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku KEYTRUDA (pembrolizumab) podávaného s trastuzumabem a chemoterapeutickým režimem (ChT) fluorouracil (FU) + cisplatina, nebo kapecitabin + oxaliplatina v indikaci první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 u dospělých pacientů odhaduje 60 až 72 nově léčených pacientů ročně a ukazuje výsledek ve výši 96,9 až 170,2 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

Při zohlednění uzavřeného finančního ujednání je dopad na rozpočet příznivější.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navržené podmínky úhrady

S

P: Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií v léčbě první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých pacientů jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Léčba je hrazena u pacientů se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG. Léčba pembrolizumabem se ukončuje po 35. cyklu terapie nebo při zjištění progresu či při netoleranci léčby pembrolizumabem. Pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je nadále hrazeno pokračování terapie ostatními složkami kombinovaného režimu.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

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

S

P: Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny v léčbě první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých pacientů jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Léčba je hrazena u pacientů se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG. **Pembrolizumab je hrazen do progresse onemocnění či nepříjemné toxicity léčby, dle toho, co nastane dříve, maximálně do vyčerpání 35 cyklů léčby.** Pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je nadále hrazeno pokračování terapie ostatními složkami kombinovaného režimu.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení (vykazovací limit):

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 nestanovil 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:

Ústavem stanovené indikační omezení LP KEYTRUDA vychází z podmínek úhrady navrhovaných žadatelem (PD-L1 s CPS ≥ 1 , HER2-pozitivita s IHC 3+) a je v souladu s registrovanými indikacemi dle SmPC a kritérii podkladové studie KEYNOTE-811 (ECOG 0-1).^{1,4}

Oproti návrhu žadatele Ústav doplnil do indikačního omezení specifikaci chemoterapie k použití v kombinaci s přípravkem KEYTRUDA. Jde o chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny, což je v souladu se SmPC, resp. registrační studií KEYNOTE-811.^{1,4}

Ústav dále přeformuloval podmínku „*Léčba pembrolizumabem se ukončuje po 35. cyklu terapie nebo při zjištění progresse či při netoleranci léčby pembrolizumabem*“ navrženou žadatelem na „*Pembrolizumab je hrazen do progresse onemocnění či nepříjemné toxicity léčby, dle toho, co nastane dříve, maximálně do vyčerpání 35 cyklů léčby.*“, z důvodů jednotnosti s již stanovenými podmínkami úhrady LP KEYTRUDA v dalších indikacích.

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplňek 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 **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem pembrolizumabu k léčbě HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce.**

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem pembrolizumabu k léčbě HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) a ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 53 955,50 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše první dočasné 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 první dočasné úhrady uvedeného léčivého přípravku (54 952,91 Kč) je vyšší než návrh žadatele a pro výši první dočasné úhrady tohoto přípravku je rozhodný návrh žadatele.

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

S

P: Pembrolizumab je hrazen v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny v léčbě první linie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního (IHC 3+) adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých pacientů jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . Léčba je hrazena u pacientů se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG. Pembrolizumab je hrazen do progresse onemocnění či nepřijatelné toxicity léčby, dle toho, co nastane dříve, maximálně do vyčerpání 35 cyklů léčby. Pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je nadále hrazeno pokračování terapie ostatními složkami kombinovaného režimu.

Odůvodnění:

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

Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek splňuje kritéria uvedená v ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění, lze jej považovat za vysoce inovativní léčivý přípravek. Dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 3 let ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.

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

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

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část, bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

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

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová

pověřena vedením Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv