



Vyvěšeno dne: 30. 5. 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 § 39da, § 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 úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků určených k léčbě vzácných onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0250510	PEMAZYRE	4,5MG TBL NOB 14
0250512	PEMAZYRE	9MG TBL NOB 14
0250514	PEMAZYRE	13,5MG TBL NOB 14

zahájeném dne **26. 3. 2024** na základě žádosti žadatele:

Incyte Biosciences Distribution B.V.

IČ: 69231796

Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam

Nizozemské království

Zastoupena:

Swixx Biopharma s.r.o.

IČ: 06137521

Hybernská 5, 110 00 Praha 1

(dále jen „žadatel“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS75487/2024 s těmito účastníky řízení

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“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

IČ: 00444359

Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

(Česká onkologická společnost)

(dále jen „ČOS“)

Amelie, z.s.

IČ: 27052141

Šaldova 337/15, 186 00 Praha – Karlín

(dále jen „Amelie“)

a provedeném dle ustanovení § 15 odst. 10, § 39b, § 39c odst. 4 a § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. Léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0250510	PEMAZYRE	4,5MG TBL NOB 14

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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2,**

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 určenému k léčbě vzácného onemocnění stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 138 919,65 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 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.“), mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pemigatinib je hrazen v monoterapii kléčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o léčivém přípravku.

2. léčivý přípravek určený pro léčbu vzácného onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0250512	PEMAZYRE	9MG TBL NOB 14

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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2,**

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 určenému k léčbě vzácného onemocnění stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 138 919,65 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pemigatinib je hrazen v monoterapii kléčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o léčivém přípravku.

3. léčivý přípravek určený pro léčbu vzácného onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0250514	PEMAZYRE	13,5MG TBL NOB 14

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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2,**

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 určenému k léčbě vzácného onemocnění stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 138 919,65 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pemigatinib je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o léčivém přípravku.

Odůvodnění

Dne 26. 3. 2024 byla Ústavu doručena žádost žadatele o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků určených k léčbě vzácných onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplňk názvu
0250510	PEMAZYRE	4,5MG TBL NOB 14
0250512	PEMAZYRE	9MG TBL NOB 14
0250514	PEMAZYRE	13,5MG TBL NOB 14

(dále jen „LP PEMAZYRE“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS75487/2024.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 30 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě (dne **9. 4. 2024**) obdržel Ústav podání žadatele obsahující referenci k žádosti v režimu obchodního tajemství, kterou Ústav nezveřejnil.

Dne **25. 4. 2024** Ústav obdržel podání účastníka Amelie, ve kterém uvádí, že současná terapie, pokud onemocnění je metastazující, je pouze chemoterapií, která je velmi zatěžující. A obvykle pro řadu nežádoucích účinků zejména při příjmu stravy a neprodlouží život. Tento lék bude pro pacienty zásadním prodloužením života a zvýšení kvality oproti současným možnostem.

Všichni dotazovaní by si přáli, aby byla možnost takový lék dostávat.

Ústav se k výše uvedenému vyjádření účastníka Amelie blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne **26. 4. 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.

Dne **2. 5. 2024** Ústav vyzval zdravotní pojišťovny a odbornou společnost ČOS k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí, a to

- zdravotní pojišťovny k vyjádření se ke způsobu úhrady léčivé látky oxaliplatina (v režimu FOLFOX) a irinotekan (v režimu FOLFIRI) v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem a dále k uvedení počtu pacientů léčených pemigatinibem v uvedené indikaci za rok

2023 a 2024 (případně další roky, pokud je léčba v těchto letech evidována) a výše úhrady (konečná úhrada předmětného LP za balení)

- odbornou společnost ČOS k vyjádření k odhadované velikosti cílové populace pro analýzu dopadu na rozpočet a zda uvažovaný odhad cílové populace odpovídá aktuální situaci v ČR, a dále, zda odborná společnost souhlasí s odhadovanou penetrací na trh pro LP PEMAZYRE ve výši 50, 75, 90, 90 a 90 % v následujících 5 letech

a usnesením č. j. sukl108880/2024 jim k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **7. 5. 2024** Ústav obdržel podání účastníka Svaz obsahující odpověď na výzvu ze dne 26. 4. 2024.

Účastník Svaz uvádí, že nemá dostatek informací o počtu pacientů, ani o možné penetraci posuzovaného léčivého přípravku na trh. Účastník Svaz dále uvádí, že není v současné chvíli možné předvídat počet pacientů, který by měl být posuzováním léčivým přípravkem léčen, neboť mu není známo, zda Ústav vyhoví žadateli a stanoví podmínky úhrady v navrženém rozsahu nebo zda například nepřistoupí ke zúžení podmínek úhrady. Ve správních řízeních, na které Ústav ve výzvě odkazuje, se účastník Svaz vyjadřoval k provedení hodnocení až po předložení souhrnu klinické evidence. V obou řízeních došlo od podání žádosti k opakovanému doplňování podkladů, což mělo vliv na hodnocení Ústavu. Z uvedených důvodů nepovažuje účastník Svaz za účelné se vyjadřovat průběžně ke všem doplňovaným podkladům.

Ústav vzal výše uvedené podání účastníka Svaz na vědomí s tím závěrem, že nepředložil ve lhůtě pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to ani na výzvu Ústavu (ze dne 26. 4. 2024, č. j. sukl104849/2024), 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.

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

Dne **7. 5. 2024** Ústav obdržel podání účastníka – odborné společnosti obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 2. 5. 2024.

Ústav vzal výše uvedené podání účastníka – odborné společnosti na vědomí a zohlednil jej v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne **13. 5. 2024** Ústav obdržel podání účastníka VZP obsahující odpověď na výzvu ze dne 26. 4. 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. Účastník VZP k žadatelem odhadovanému počtu pacientů uvádí, že eviduje dvě žádosti o mimořádnou úhradu dle ustanovení § 16, resp. § 19 zákona o veřejném zdravotním pojištění v předmětné indikaci.

K požadavku Ústavu ohledně souhlasu se zněním žadatelem navrhovaných podmínek úhrady účastník VZP uvádí, že podmínky úhrady vždy reflektují výstupy registračních studií implementované do farmakoekonomických analýz. Pokud nedošlo ke zhodnocení klinických a farmakoekonomických podkladů Ústavem, nelze ze strany účastníka VZP zaslat souhlas s návrhem znění podmínek úhrady. 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 zhodnocení skutečností.

Ústav vzal výše uvedené podání účastníka VZP na vědomí.

Dne **15. 5. 2024** Ústav obdržel podání účastníka VZP obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 2. 5. 2024.

Dne **16. 5. 2024** Ústav obdržel podání účastníka Svaz obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 2. 5. 2024.

Ústav se k výše uvedeným podáním účastníků Svaz a VZP blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne **18. 6. 2024** Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl151103/2024. Tyto již nejsou relevantní.

Dne **11. 7. 2024** vydal Ústav hodnotící zprávu č. j. sukl171961/2024 a sdělení o lhůtě k vyjádření č. j. sukl171978/2024.

Účastníci mohli učinit vyjádření k hodnotící zprávě dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném pojištění **ve lhůtě 15 dní** ode dne doručení výše uvedeného sdělení. Vzhledem k ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění však již nemohli navrhnout důkazy a činit jiné návrhy.

Dne **16. 7. 2024** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení, a to do doby předložení smluv o limitaci nákladů, nejdéle však do 15. 9. 2024. Žadatel dává Ústavu na vědomí, že zahájí jednání se zdravotními pojišťovnami o limitaci nákladů na LP PEMAZYRE.

Dne **17. 7. 2024** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl176380/2024 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **1. 8. 2024** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém souhlasí s námitkami Ústavu týkající se limitaci klinické evidence a na základě toho spatřuje nejistotu v předložených klinických datech k prokázání účinnosti a bezpečnosti LP PEMAZYRE. Účastník VZP uvádí, že klinická studie FIGHT-202 byla nekomparativní jednoramennou studií fáze II. a je tedy velmi obtížné posoudit jakýkoliv přínos spojený s léčbou pemigatinibem ve srovnání s jinou dostupnou léčbou. Dále účastník VZP nepřímé srovnání s ASC, resp. s FOLFOX + ASC vnímá jako nejistý pro prokázání vyšší účinnosti a bezpečnosti hodnocené intervence.

Ústav k tomu uvádí, že na základě nepřímého srovnání (MAIC) se benefit pemigatinibu oproti komparátorové léčbě jeví jako významně vyšší v obou parametrech OS i PFS; vážené HR OS: 0,209 (95 % CI: 0,127-0,313); vážené HR PFS: 0,436 (95 % CI: 0,319-0,599) vůči FOLFOX+ASC a vážené HR OS: 0,163 (95 % CI: 0,099-0,249) vůči ASC.

Ústav posoudil nalezené limitace nepřímého srovnání MAIC (viz. kapitola Limitace klinické evidence) a vzhledem k robustnosti účinnosti pemigatinibu oproti komparátorové léčbě považuje přínos pemigatinibu s akceptovatelnou mírou nejistoty za prokázaný.

Účastník VZP dále uvádí, že celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP PEMAZYRE ve výši 2,3 mil. Kč považuje s ohledem na výše popsané nejistoty a v kontextu nákladů na stávající dostupnou léčbu 2. linie cholangiokarcinomu za nepřiměřeně vysoké. Stanovení úhrady LP PEMAZYRE bude tedy představovat 13násobné až 22násobné navýšení nákladů již vynakládaných na léčbu pacientů s cholangiokarcinomem. Na základě výše uvedených skutečností a nejistot účastník VZP závěrem uvádí, že navrhovaná výše a podmínky úhrady LP PEMAZYRE nejsou v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K tomu Ústav konstatuje, že dne 15. 1. 2025 (č. j. sukl20409/2025) byly předloženy smluvní ujednání uzavřené mezi žadatelem a všemi zdravotními pojišťovnami, proto považuje námitku VZP již za bezpředmětnou.

Dne **11. 9. 2024** Ústav obdržel žádost žadatele (druhou v pořadí) o přerušení předmětného správního řízení, a to do doby předložení smluv o limitaci nákladů, nejdéle však do 15. 10. 2024, podle toho, co nastane dříve.

Dne **11. 9. 2024** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl231789/2024 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **9. 10. 2024** Ústav obdržel žádost žadatele (třetí v pořadí) o přerušení předmětného správního řízení, a to do doby předložení smluv o limitaci nákladů, nejdéle však do 15. 11. 2024, podle toho, co nastane dříve.

Dne **14. 10. 2024** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl264051/2024 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **12. 11. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o poskytnutí lhůty k doložení skutečnosti v délce 30 dní. Žadatel informoval Ústav, že vede jednání se zdravotními pojišťovnami ohledně uzavření ujednání zajišťujících limitaci nákladů na LP PEMAZYRE v návaznosti na závěry hodnotící zprávy.

Dne **18. 11. 2024** vydal Ústav sdělení č. j. sukl296477/2024 k doložení skutečnosti, kterým poskytl účastníkům řízení čas na jednání, která jsou nezbytná pro správné nastavení analýzy dopadu na rozpočet, a tudíž závazků plynoucích z ustanovení § 39da odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav požádal o předložení informace o výsledku těchto jednání ve lhůtě do 30 dnů ode dne doručení tohoto sdělení.

Dne **19. 11. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující výsledky analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy plátců zdravotní péče se zohledněním nákladů na LP PEMAZYRE ve výši uzavřených smluvních ujednání s plátcí zdravotní péče.

Ústav výše uvedené podání žadatele zohlednil v části „Hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.

Dne **20. 12. 2024** Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o prodloužení lhůty k doložení skutečnosti o dalších 30 dní. Žadatel informuje Ústav, že jednání se zdravotními pojišťovnami jsou ve fázi finalizace.

Dne **30. 12. 2024** vydal Ústav druhé sdělení č. j. sukl340556/2024 k doložení skutečnosti, kterým poskytl účastníkům řízení čas na jednání, která jsou nezbytná pro správné nastavení analýzy dopadu na rozpočet, a tudíž závazků plynoucích z ustanovení § 39da odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav požádal o předložení informace o výsledku těchto jednání ve lhůtě do 30 dnů ode dne doručení tohoto sdělení.

Dne **10. 1. 2025** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl13664/2025.

Dne **15. 1. 2025** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém potvrzuje, že se žadatelem uzavřel smluvní ujednání snižující náklady na léčbu předmětným léčivým přípravkem.

Ústav vzal výše uvedené podání účastníka VZP na vědomí.

Dne **15. 1. 2025** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém předkládá smlouvy o dohodnuté ceně uzavřené se zdravotními pojišťovnami na LP PEMAZYRE, resp. odkaz na uvedené smlouvy v registru smluv.

Ústav výše uvedené podání žadatele zohlednil v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.

Dne **28. 1. 2025** vydal Ústav druhou hodnotící zprávu č. j. sukl32340/2025 a sdělení o lhůtě k vyjádření č. j. sukl32357/2025.

Účastníci mohli učinit vyjádření k hodnotící zprávě dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném pojištění **ve lhůtě 15 dní** ode dne doručení výše uvedeného sdělení. Vzhledem k ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění však již nemohli navrhovat důkazy a činit jiné návrhy. V této lhůtě, dne **5. 2. 2025** bylo Ústavu doručeno podání účastníka Svaz, č.j. sukl43792/2025, ve kterém potvrdil uzavření smlouvy o dohodnuté ceně, již předložené žadatelem dne 15. 1. 2025.

Dne **7. 3. 2025** Ústav založil do spisu upravenou hodnotící zprávu č. j. sukl84862/2025 obsahující souhrn vyjádření účastníků řízení.

Dne **7. 3. 2025** Ústav předal Ministerstvu zdravotnictví ČR (MZ) upravenou hodnotící zprávu č. j. sukl84862/2025 ze dne 7. 3. 2025 a další podklady k vydání závazného stanoviska postupem dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dne **7. 3. 2025** Ústav usnesením č. j. sukl84882/2025 předmětné správní řízení do doby obdržení závazného stanoviska přerušil.

Dne **16. 5. 2025** Ústav obdržel závazné stanovisko MZ č.j. sukl185356/2025, ve kterém v souladu s ustanovením § 39da odst. 6 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění vyjádřilo souhlas se stanovením úhrady LP PEMAZYRE z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl84862/2025 ze dne 7. 3. 2025.

Dne **18. 5. 2025** Ústav vyrozuměl účastníky o závazném stanovisku a pokračování ve správním řízení (č. j. sukl186565/2025). Ústav zároveň ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl186578/2025. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení.

Dne **22. 5. 2025** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí (č. j. sukl194543/2025).

Dne **23. 5. 2025** Ústav obdržel pod č.j. sukl204089/2025 (duplicitně č. j. sukl195414/2025) podání účastníka ČOS a pod č. j. sukl198351/2025 podání účastníka Amelie, ve kterých se vzdávají svého práva na vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí.

Dne **26. 5. 2025** Ústav pod č. j. sukl199070/2025 a sukl201095/2025 obdržel podání účastníků Svaz a VZP, ve kterých se vzdávají svého práva na vyjádření k podkladům pro rozhodnutí.

Dne **29. 5. 2025** Ústav pod č. j. sukl207359/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém v návaznosti na vzdání se práva na vyjádření všech účastníků předmětného správního řízení žádá Ústav, aby neprodleně přistoupil k vydání rozhodnutí.

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

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Dostupné z WWW: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Abou-Alfa et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study [published correction appears in Lancet Oncol. 2024 Jan;25(1):e3]. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
3. Vogel et al. Pemigatinib for previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: Final results from FIGHT-202. Ann Oncol. ABSTRACT| VOLUME 33, SUPPLEMENT 4, S379, JUNE 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.443>.
4. Yukutake et al. Favorable Management of Repeated Serous Retinal Detachment with Continued Tumor Response in a Patient with Intrahepatic Cholangiocarcinoma during Treatment with Pemigatinib. Intern Med. 2023;62(8):1151-1155. doi:10.2169/internalmedicine.0150-22.
5. Wadsley et al. Clinical experience with pemigatinib for previously treated metastatic cholangiocarcinoma: practical considerations from clinical cases. Drugs Context. 2023;12:2023-5-5. Published 2023 Aug 14. doi:10.7573/dic.2023-5-5.
6. ORPHANET. Dostupné z: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/70567?name=Cholangiocarcinoma&mode=name>.
7. Banales et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(9):557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z.
8. Dušek et al. Epidemiologie zhoubných nádorů žlučníku a žlučových cest v České republice. Čas. Lék. čes. 2019; 158: 52–56.
9. NCCN Guidelines Version 3.2024_Biliary Tract Cancers. Dostupné z: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
10. Valle et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. Cancer Discov. 2017;7(9):943-962. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0245.

11. Lamarca et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):690-701. doi:10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
12. Úmrtnostní tabulky muži, ženy, 2022. [Cit. 03.08.2023] Dostupné z: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=statistiky&katalog=32592>.
13. Modrá kniha České onkologické společnosti. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST. 30. vydání. Platnost od 1. 3. 202a. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
14. Vogel et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-140. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.506.
15. Dohoda ČOS ČLS JEP s VZP ČR na postupu při posuzování podmínek úhrady vybraných léčivých přípravků (LP), 10. 3. 2015. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/ceska-onkologicka-spolecnost-cls-jep/spoluprace-cos/dohody-s-platci-pece/dohoda-ceske-onkologicke-spolecnosti-cls-jep-s-vzp-cr-na-postupu-pri-posuzovani/>.
16. Choi et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2021;154:288-295. doi:10.1016/j.ejca.2021.06.019.
17. Seznam center vysoce specializované onkologické péče v ČR. Dostupné z: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2020/07/Seznam-center-vysoce-specializovane-onkologicke-pece-2020-indikatory-kvality.pdf>.
18. SVOD ZN žlučníku a žlučových cest. Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR, citováno 5. 6. 2024, dostupné na: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor>.
19. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273-1281. doi:10.1056/NEJMoa0908721.
20. NICE. Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. 2021. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/chapter/1-Recommendations>.
21. SMC_pemigatinib advice. Citováno 09/07/24. Dostupné z: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pemigatinib-pemazyre-full-smc2399/>.
22. HAS_pemazyre_TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 21 JULY 2021. citováno 09/07/24. Dostupné z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287335/en/pemazyre-pemigatinib#smr.
23. CADTH Reimbursement Recommendation Pemigatinib. Dostupné z: <https://www.cadth.ca/pemigatinib>.
24. G-BA Resolution. dostupné z: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7906/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_TrG_EN.pdf.
25. Valle et al. Longitudinal evaluation of quality of life (QoL) in patients (Pts) with FGFR2-driven cholangiocarcinoma (CCA) treated with pemigatinib. *J Clin Oncol.* Volume 39, Number 3_suppl https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.276.
26. Jain et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precis Oncol.* 2018;2:1-12. doi:10.1200/PO.17.00080.
27. Paine et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Futibatinib Versus Chemotherapy and Pemigatinib in Cholangiocarcinoma Patients With FGFR2 Fusions/Rearrangements. *Value Health, VOLUME 25, ISSUE 12, SUPPLEMENT, S33, DECEMBER 2022.* <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.157>.
28. WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology; Complete ATC index. [cit. 2024-04-24]. Dostupné z WWW: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>.
29. Longworth, L. et al. *Use of Generic and Condition-Specific Measures of Health-Related Quality of Life in NICE Decision-Making: A Systematic Review, Statistical Modelling and Survey.* (NIHR Journals Library, 2014).
30. Woods, B. S., Sideris, E., Palmer, S., Latimer, N. & Soares, M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **23**, 1613–1621 (2020).
31. Celospol.-perspektiva_BP_20221017.pdf.
32. Oliverius a spol. Čas. Léč. čes. 2019; 158: 73–77.
33. Cenové reference ke stanovení úhrady vložené do spisu dne 10. 1. 2025 pod č. j. sukl13664/2025.

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

Charakteristika léčivého přípravku

Pemigatinib je tyrosinkinázový inhibitor receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR) 1, 2 a 3, který inhibuje fosforylaci a signalizaci FGFR a snižuje tak buněčnou proliferaci, přežívání a migraci buněk exprimujících onkogenní genetické alterace FGFR, včetně bodových mutací, amplifikací a fúzí nebo přeskupení¹.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku PEMAZYRE v indikaci monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením FGFR2, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie. Posuzovaná indikace je registrovanou indikací dle SmPC¹.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění

Cholangiokarcinom (CCA, karcinom žlučových cest) je vzácné nádorové onemocnění, které se vyvíjí z epitelové výstelky žlučníku a žlučových cest.

Obecně platí, že CCA představuje ~ 3 % všech gastrointestinálních tumorů a 10 – 15 % hepatobiliárních malignit, s prevalencí 1-9/100 000 obyvatel v Evropě⁶ a incidencí ~0,3–6 na 100 000 obyvatel/rok⁷.

V ČR činila v roce 2021 incidence nádorů žlučníku a žlučových cest (C23, C24) 7/100 000 (735 případů), s mortalitou 5,8/100 000 (610 případů)¹⁸. Incidence intrahepatálních nádorů žlučových cest mezi lety 2012-2016 je uváděna na 169 pacientů ročně. Onemocnění je obvykle diagnostikováno u starších pacientů (70 let věku), přičemž přibližně 40 % nádorů je zachyceno v metastatickém stádiu⁸.

Podle lokalizace primárního nádoru se CCA klasifikuje jako intrahepatální (iCCA) nebo extrahepatální. Každý podtyp má odlišné rizikové faktory, molekulární patogenezi, terapeutické možnosti a prognózu. Intrahepatální CCA představují přibližně 34 % případů CCA. Fúze FGFR2 se vyskytují téměř výhradně u iCCA, a to v 9-15 %⁹. Hodnoty prevalence a incidence pro Českou republiku pro relevantní subpopulaci pacientů s FGFR aberací po přechodu systémové léčbě nejsou k dispozici.

Velikost cílové populace je žadatelem odhadovaná na **10 až 79 celkem léčených pacientů** v 1.–5. roce. Zjištěný odhad byl potvrzen expertním stanoviskem (vloženo do spisu 9. 4. 2024, č. j. sukl87226/2024) a dále stanoviskem odborné společnosti ČOS (vloženo do spisu 7. 5. 2024, č. j. sukl113611/2024) (viz. část 7.4.2).

Onemocnění CCA má nepříznivou prognózu. Příznaky CCA jsou závislé na umístění malignity ve žlučových cestách a přímo souvisejí s obstrukcí žlučových cest. Můžou se projevovat bolestí nebo obstrukční žloutenkou. Kromě lokálních účinků se mohou vyskytovat systémové příznaky malignity, jako je úbytek hmotnosti, horečky, únava a anorexie.

Jedinou kurativní možností léčby pacientů s CCA je chirurgický zákrok, který při stanovení diagnózy vhodný pouze přibližně u 20-40 % pacientů a je spojen s vysokou mírou recidivy (60 %)¹⁰.

5leté přežití je uváděno 5–15 % při zohlednění všech pacientů a liší se podle stadia: 50 % u stadia I, 30 % u stadia II, 10 % u stadia III a 0 % u stadia IV¹⁰.

Jedinou možností systémové léčby u neresekabilního CCA je paliativní chemoterapie, založená na cisplatině/gemcitabinu v 1. linii léčby (medián přežití 12 měsíců¹⁹). U pacientů po progresi dochází často ke zhoršení celkového stavu a přibližně polovina pacientů dostává pouze podpůrnou péči. Dostupná léčba chemoterapií ve 2. linii léčby má omezenou účinnost (medián OS v léčbě FOLFOX + ASC oproti samotnému ASC ve studii ABC-06¹¹ byl 6,2 vs. 5,3 měsíce) a je spojena s vysokou mírou nežádoucích účinků stupně 3 a 4, zejména hematologické toxicity.

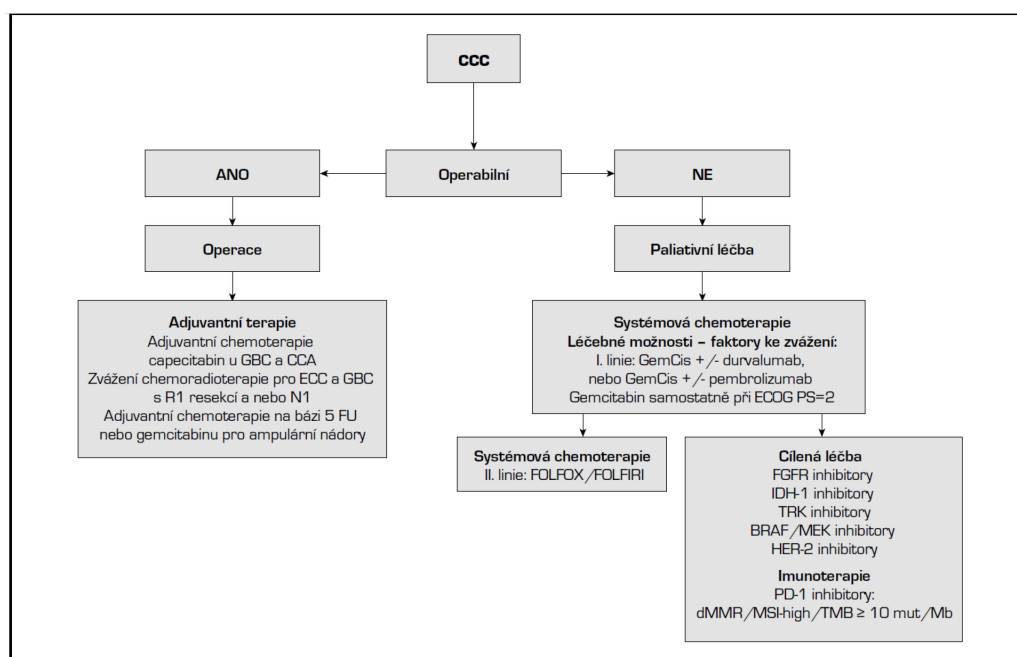
Dle podání žadatele nelze očekávat významnější dopad posuzované terapie na systém sociálního pojištění, neboť pacienti jsou většinou v důchodovém věku. S ohledem na závažnost onemocnění lze předpokládat, že pacienti, kteří v době vzniku onemocnění ještě pracují, pracovat zcela přestanou. Vzhledem k velmi krátké očekávané délce přežití je nepravděpodobné, že se pacienti budou moci do práce vrátit.

Věk pacientů vstupujících do farmakoeconomického modelu je 55,3 let. Žadatel vyčíslil ztrátu produktivity průměrného pacienta bez ohledu na užívanou farmakoterapii a další léčbu ve výši 8,48 mil. Kč. Vzhledem ke špatné prognóze se předpokládají shodné náklady z pohledu sociálního rozpočtu, nákladů pacienta i ztráty produktivity v obou skupinách pacientů – bez/s léčbou pemigatinibem.

Postavení přípravku v managementu léčby

i) Modrá kniha ČOS¹³

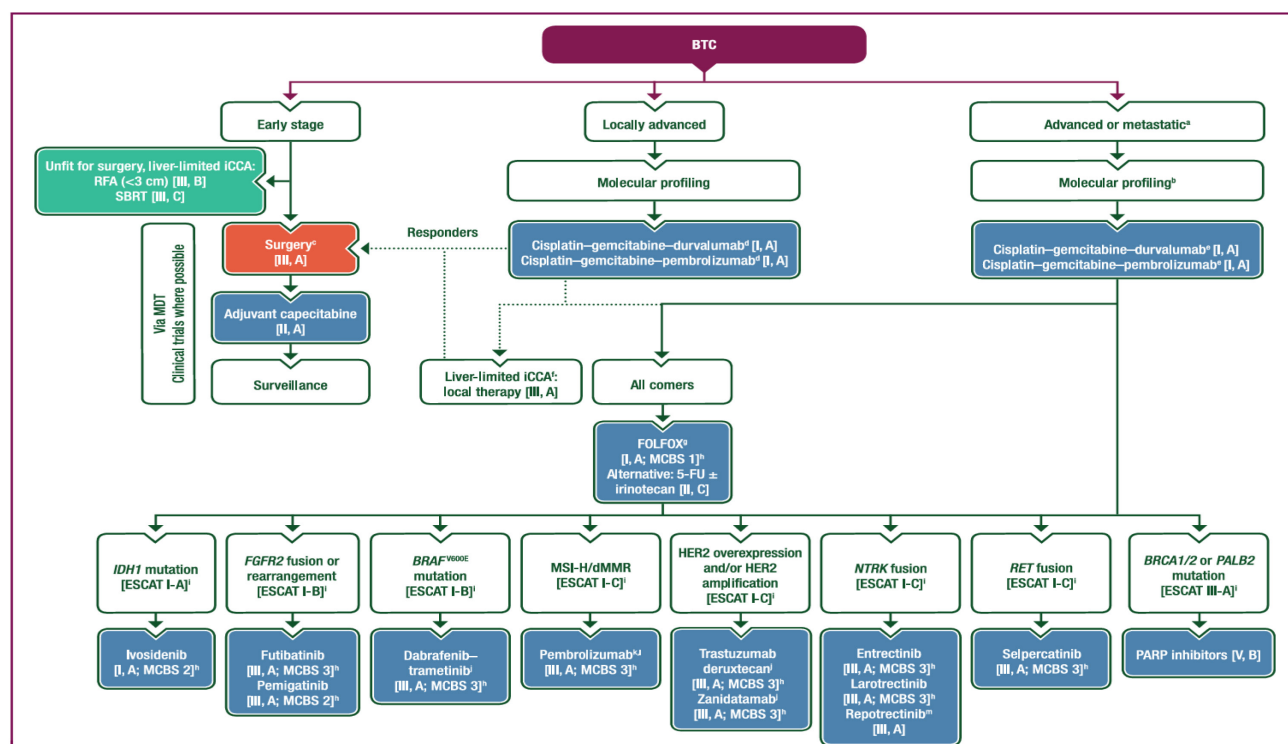
U nádorů žlučníku a žlučových cest ve stádiu IV. uvádí Modrá kniha v 1. linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest paliativní chemoterapii založenou na kombinaci cisplatiny a gemcitabinu, nově v kombinaci s durvalumabem nebo pembrolizumabem. Vzhledem k vysoké variabilitě molekulárních prediktorů a vzácnosti onemocnění je indikováno testování NGS. V případě prokázání fúze FGFR2 je ve druhé linii uváděna cílená léčba **pemigatinibem**. Jako další alternativní možnost druhé linie léčby je uváděna kombinace FOLFOX/FOLFIRI a podpůrná léčba.



Obrázek 1. Algoritmus léčby nádorů žlučníku a žlučkových cest dle Modré knihy.

ii) Doporučení European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁴

Ve druhé a v dalších liniích léčby pokročilého nebo metastatického CCA je doporučován režim FOLFOX (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 1). Inhibitory FGFR (pemigatinib, futibatinib) jsou doporučeny k léčbě pacientů s fúzí FGFR2, kteří progredovali po předchozí linii systémové léčby (IIIA; MCBS 2).



Obrázek 2. Algoritmus léčby CCA dle ESMO.

iii) Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁹

Podle aktuálních amerických doporučení NCCN (verze 6.2024) je jako preferovaný režim v následné systémové léčbě u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím progresivním CCA uveden FOLFOX. Pro pacienty s fúzí nebo přestavbou FGFR2 je jako možnost léčby doporučován pemigatinib (nebo futibatinib).

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression^h

Preferred Regimens

- FOLFOX⁷

Other Recommended Regimens

- FOLFIRI⁶
- Liposomal irinotecan + fluorouracil + leucovorin (category 2B)⁹
- Regorafenib (category 2B)¹⁰
- See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above

Useful in Certain Circumstances

- Targeted therapy (BIL-C 3 of 5)
- Nivolumab (category 2B)^{9,11}

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression^h

Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Entrectinib^{12,13}
 - ▶ Larotrectinib¹⁴
 - ▶ Repotrectinib¹⁵
- For MSI-H/dMMR tumors:
 - ▶ Pembrolizumab^{f,g,j,16,17,18}
 - ▶ Dostarlimab-gxly (category 2B)^{f,g,k,22}
- For TMB-H tumors:
 - ▶ Nivolumab + ipilimumab^{f,g,l,19}
 - ▶ Pembrolizumab^{f,g,j,23}
- For *BRAF* V600E-mutated tumors
 - ▶ Dabrafenib + trametinib^{24,25}
- For CCA with *FGFR2* fusions or rearrangements:
 - ▶ Futibatinib²⁶
 - ▶ Pemigatinib²⁷
- For CCA with *IDH1* mutations
 - ▶ Ivosidenib (category 1)^{28,29}
- For HER2-positive tumors:
 - ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+)³⁰
 - ▶ Trastuzumab^m + pertuzumab³¹
 - ▶ Tucatinib + trastuzumab^{m,32}
 - ▶ Zanidatamab-hrii (IHC3+)³³
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Selpercatinib³⁴
 - ▶ Pralsetinib (category 2B)²⁰
- For *KRAS* G12C mutation-positive tumors:
 - ▶ Adagrasib³⁴

Obrázek 3. Doporučení NCCN v následné linii léčby CCA.

Shrnutí:

Pemigatinib je doporučován ČOS (Modrá kniha)¹³ i zahraničními odbornými společnostmi (NCCN⁹, ESMO¹⁴) v následné systémové léčbě pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím CCA s fúzí nebo přestavbou FGFR2.

Identifikace relevantních komparátorů

S ohledem na doporučené postupy (Modrá kniha¹³) v posuzované indikaci a vyjádření expertů ČOS (vloženo do spisu 9. 4. 2024, č. j. sukl87226/2024) Ústav považuje za relevantní komparátory **podpůrnou léčbu** („active symptom control“, ASC, 55 % pacientů), režim **FOLFOX** (oxaliplatina, 5-fluoruracil, leukovorin) + ASC (30 % pacientů) a režim **FOLFIRI** (irinotekan, 5-fluoruracil, leukovorin) + ASC (9,5 % pacientů).

Oxaliplatina a irinotekan nemají v předmětné indikaci stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a jejich použití je off-label. Dle vyjádření ČOS (vloženo do spisu 7. 5. 2024, č. j. sukl113611/2024) jsou uvedené léčivé látky v předmětné indikaci běžně hrazeny dle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění na základě dohody VZP a ČOS¹⁵.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Registrační studie fáze 2 FIGHT-202²

LP PEMAZYRE byl Evropskou agenturou pro léčivé přípravky („European Medicines Agency“, EMA) podmínečně registrován (dne 4. 5. 2021) na základě výstupů jednoramenné multicentrické, otevřené studie fáze 2 FIGHT-202² (NCT02924376), která hodnotila účinnost a bezpečnost pemigatinibu u dříve léčených pacientů s lokálně pokročilým/metastazujícím CCA s fúzí nebo přeskupením FGFR2 (kohorta A, tj. cílová populace) a s nebo bez dalších FGF/FGFR alterací (kohorta B, C).

Pacienti dostávali pemigatinib v 21denních cyklech s dávkou 13,5 mg jednou denně perorálně po dobu 14 dnů a následných 7 dnů bez léčby. Léčba pokračovala do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Studie probíhala 2017-01-16 až 2022-02-01.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi (ORR, podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi, tzn. vymizení všech cílových lézí, nebo částečné odpovědi, tzn. ≥ 30% snížení součtu nejdelších průměrů cílových lézí) stanovený nezávislou hodnotící komisí („independent review committee“, IRC) podle kritérií RECIST v 1.1. v kohortě pacientů s fúzí nebo přeskupením FGFR2 (kohorta A). Sekundární parametry zahrnovaly přežití bez progresu (PFS), doby odpovědi na léčbu (DOR), míru kontroly onemocnění (DCR), celkové přežití (OS) a

bezpečnost. Explorativním cílovým parametrem bylo hodnocení kvality života pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BIL21.

V tabulce níže jsou shrnuty charakteristiky pacientů a výstupy jednoramenné registrační studie FIGHT-202^{2,3} pro relevantní kohortu pacientů s fúzí nebo přeskupením FGFR2 (kohorta A):

		Pacienti s fúzí nebo přeskupením FGFR2 (N=107)
Věk – medián (rozsah), v letech		56 (26 to 77)
Podíl mužů		39 %
Stav výkonnosti dle ECOG (%)	ECOG 0	43 %
	ECOG 1	55 %
	ECOG 2	5 %
Rasa	bělošská	74 %
	asijská	10 %
	afro-americká	7 %
	ostatní	9 %
Metastatické onemocnění:	ano	82 %
	ne	15 %
	nehodnoceno	3 %
Počet předchozích systémových terapií:	1	61 %
	2	27 %
	≥3	12 %
Výsledky studie³ , medián sledování 45,4 (19,9-53,7) měsíců, n=108		
ORR (primární sledovaný parametr, 95 % CI)		37,0 % (27,9 %;46,9 %)
Kompletní odpověď (n)		2,8 % (3)
Částečná odpověď (n)		34,3 % (37)
Doba odpovědi na léčbu (DOR), medián (95 % CI, měsíce)		9,1 (6,0; 14,5)
Kaplan-Meierovy odhady DOR (95 % CI)		
3 měsíce		100,0 (100,0; 100,0)
6 měsíců		67,8 (50,4; 80,3)
9 měsíců		50,5 (33,3; 65,4)
12 měsíců		41,2 (24,8; 56,8)
Přežití bez progresu (PFS), medián (95 % CI, měsíce)		7,0 (6,1; 10,5)
Celkové přežití (OS), medián (95 % CI, měsíce)		17,5 (14,4; 22,9)
Profil bezpečnosti² , n=146		
Výskyt nežádoucích účinků (st. ≥ 3) všech příčin celkem		64 %
Konkrétní NÚ stupně ≥ 3 všech příčin		
Hypofosfatemie		12 %
Artralgie		6 %
Hyponatremie		6 %
Abdominální bolest		5 %
Stomatitida		5 %
Únava		5 %
Výskyt závažných NÚ celkem		45 %
Bolest břicha		5 %
Pyrexie		5 %
Cholangitida		3 %
Pleurální efuze		3 %
NÚ, kterým byla věnována zvláštní pozornost (% NÚ všech stupňů)		
Hyperfosfatemie		60 %

Hypofosfatemie	25 %
Toxicita nehtů	52 %
Serózní odchlípení sítnice	4 %

Ústav pro informaci doplňuje, že pacienti s jinými FGF/FGFR změnami (kohorta B) nebo beze změn FGF/FGFR (kohorta C) nedosáhli odpovědi na léčbu a délka celkového přežití (6,7 resp. 4,0 měs.) a přežití bez progresu (2,1 resp. 1,5 měs.) zůstaly v těchto skupinách bez odezvy^{2,3}. Je tedy zřejmé, že z léčby pemigatinibem profitují pouze pacienti s FGFR-2 fúzí nebo přeskupením.

Bezpečnost byla hodnocena ve všech kohortách studie FIGHT-202² (n=146). Nejčastější nežádoucí účinek (NÚ) byla hyperfosfatemie (60 %), která je způsobena inhibicí signalizace FGF2. Další časté NÚ všech příčin (výskyt ≥ 40 %) jakéhokoli stupně zahrnovaly alopecii, průjem, únavu a dysgeuzii. U 1 % pacientů došlo k přerušení léčby v důsledku NÚ.

Komparativní účinnost a bezpečnost – nepřímé srovnání

Vzhledem k tomu, že registrační studie byla jednoramenná, doložil žadatel účinnost pemigatinibu vůči komparátorům ASC a FOLFOX formou nepřímého srovnání (MAIC) v režimu OT. Pro srovnání byla použita data randomizované studie fáze 3 ABC-06¹¹, která hodnotila přínos chemoterapie FOLFOX+ASC vs. ASC ve druhé linii pokročilého CCA, stav FGFR2 v této studii nebyl testován.

Srovnání bylo provedeno pomocí vážené analýzy s adjustací v parametrech věk, pohlaví, výkonnostní stav ECOG a albumin (podíl ≥ 35 g/l). Po napárování pacientů ke kohortám studie ABC-06 byla efektivní velikost populace pacientů ze studie FIGHT-202 snížena přibližně na polovinu původní velikosti vzorku. Srovnání vykazovalo významně vyšší benefit pemigatinibu v parametrech OS (vážené HR: 0,209; 95 % CI: 0,127-0,313) a PFS (vážené HR: 0,436; 95 % CI: 0,319-0,599) vůči FOLFOX+ASC a v parametru OS (vážené HR: 0,163; 95 % CI: 0,099-0,249) vůči ASC. Údaje o PFS nebyly pro rameno s ASC ve studii ABC-06 k dispozici.

Adjustované srovnání mediánů OS v rámci MAIC bylo předloženo v režimu OT. Ústav uvádí neadjustované srovnání mediánů OS, který byl ve studii FIGHT-202 17,5 měsíců, ve studii ABC-06 u pacientů léčených systémovou chemoterapií (FOLFOX+ASC) 6,2 měsíce, resp. 5,3 měsíce u pacientů léčených pouze ASC. Rozdíl mediánů OS mezi léčbou pemigatinibem představuje 11,3 měsíců vs. FOLFOX +ASC, resp. 12,2 měsíců vs. ASC (bez adjustace).

NÚ stupně ≥ 3 ve studii ABC-06¹¹ byly v rameni FOLFOX+ASC hlášeny u 69 % pacientů. Nejčastěji hlášenými NÚ souvisejícími s chemoterapií stupně ≥ 3 byly neutropenie (12 %), únava nebo letargie (11 %) a infekce (10 %).

Další komparátor, režim FOLFIRI, byl ve studii Choi et al. (2022)¹⁶ prokázán jako srovnatelně účinný a bezpečný s režimem FOLFOX. NÚ stupně ≥ 3 se vyskytly u 55,4 % pacientů v rameni FOLFOX a 50,0 % pacientů v rameni FOLFIRI. Pro doložení komparativní účinnosti pemigatinibu vs. FOLFIRI Ústav proto akceptuje výsledky nepřímého srovnání pemigatinibu vs. FOLFOX.

Závěr Ústavu:

V jednoramenné registrační studii FIGHT-202² vedla terapie pemigatinibem u pacientů s FGFR-2 fúzí nebo přeskupením k dosažení primárního parametru ORR u 37 % pacientů, s mediánem PFS 7,0 měsíců a mediánem OS 17,5 měsíců³. Bezpečnostní profil Ústav považuje za akceptovatelný.

Na základě nepřímého srovnání se jeví terapie pemigatinibem oproti komparátorové terapii ASC a chemoterapii FOLFOX+ASC významně účinnější.

Léčba pemigatinibem není spojena s významně vyšším výskytem NÚ oproti komparátorové léčbě. Nejčastějším NÚ byla hyperfosfatemie (60 %), která je zvladatelná dietním omezením fosfátů, podáním vazačů fosfátů, diuretik či snížením dávky. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat riziku serózního odchlípení sítnice (4,8 %), v průběhu léčby pemigatinibem je dle SmPC¹ doporučeno provádět periodické oftalmologické vyšetření. Bezpečnostní profil Ústav považuje ve srovnání s komparátory za akceptovatelný.

Ústav dále doplňuje, že v současné době probíhá studie fáze III FIGHT-302, která hodnotí účinnost pemigatinibu oproti standardní chemoterapii u neresekovatelného nebo metastazujícího CCA v první linii (NCT03656536) a její dokončení se odhaduje na rok 2026.

Hodnocení zahraničních agentur:

Britská agentura NICE²⁰ a skotská agentura SMC²¹ doporučily pemigatinib k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího cholangiokarcinomu s fúzí nebo přestavbou FGFR2 po progresu po systémové léčbě u dospělých, a to za podmínky, že farmaceutická společnost bude léčivý přípravek poskytovat v souladu s obchodním ujednáním.

Francouzská agentura HAS²² vydala příznivé stanovisko k úhradě pouze pro podskupinu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím intrahepatálním cholangiokarcinomem s fúzí nebo přestavbou FGFR2, kteří progredovali po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby a nejsou způsobilí pro chemoterapii přípravkem FOLFOX. Klinický benefit pemigatinibu u této subpopulace vyhodnotila jako nízký. Limitace představovaly omezené údaje o účinnosti, které jsou k dispozici na základě výsledků jednoramenné studie fáze 2, ačkoli srovnání s chemoterapií FOLFOX bylo v případě léčby druhé linie možné, a časté závažné a v některých případech neobvyklé nežádoucí účinky (poruchy metabolismu fosforu, odchlípení sítnice).

Kanadská agentura CADTH²³ nedoporučila úhradu pemigatinibu v léčbě pokročilého neresekabilního CCA u pacientů s FGFR2 aberacemi z důvodu nedostatečné klinické evidence na základě jednoramenné studie a významných limitací v průkazu komparativní účinnosti formou nepřímého srovnání (neznámý stav FGFR2 v rameni komparátora).

Německá G-BA („Gemeinsamer Bundessachschuss“) vyhodnotila, že přínos pemigatinib pro léčbu dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím CCA s fúzí nebo přestavbou FGFR2 po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby není možné na základě dostupné evidence kvantifikovat²⁴.

Důkazy o přínosech v parametrech kvality života

Kvalita života byla sledována v rámci registrační studie pomocí skóre EORTC QLQ-C30 a QLQ-BIL21. Výsledky jsou dostupné ve formě abstraktu²⁵.

Celkový zdravotní stav podle QLQ-C30 zůstal do 16. týdne léčby zachován u pacientů CR/PR a SD a zhoršil se u pacientů s PD. Emoční fungování zůstalo stabilní a podobné u pacientů s CR/PR a SD, ale zhoršilo se u pacientů s PD. U všech podskupin došlo ke zhoršení v sociálním fungování. Podle QLQ-BIL21 došlo u pacientů s CR/PR a SD ke zlepšení v hodnocení bolesti a úzkosti; u všech podskupin došlo ke zhoršení v důsledku vedlejších účinků léčby.

Zpráva EMA („EMA/CHMP Assessment Report“)¹ uvádí, že průměrné a mediánové změny skóre EORTC QLQ-C30 a QLQ-BIL21 oproti výchozímu stavu byly různé a nebyly pozorovány žádné konzistentní trendy.

Ústav konstatuje, že k vlivu terapie pemigatinibem na kvalitu života léčených pacientů nejsou k dispozici podrobnější/další srovnávací podklady, na základě kterých by bylo možné přínosy pemigatinibu jednoznačně vyhodnotit. Dlouhodobé modelace nicméně ukazují, že vzhledem k prodloužení doby do progresu a prodloužení doby přežití u pacientů léčených LP PEMAZYRE je přínos léčby v základním scénáři oproti ASC zisk QALY 1,18, oproti FOLFOX+ASC 1,16 a oproti FOLFIRI +ASC 1,14.

Obecně lze konstatovat, že pemigatinib je ve srovnání s chemoterapií lépe tolerován a vzhledem k perorálnímu podání nejsou pacienti zatěžováni dojížděním do zdravotnického zařízení spojeném s několik hodin trvajícím podáním chemoterapie následovaném kontinuální infuzí 5-FU po dobu 46 hodin¹³.

Údaje z klinické praxe

Údaje s použitím pemigatinibu v posuzované indikaci v české reálné klinické praxi nejsou k dispozici.

Žadatel předložil dostupné publikované případové studie popisující zahraniční zkušenosti s podáním pemigatinibu v reálné praxi, které jsou součástí spisu.

Yukutake et al. (2023)⁴ popisuje případ pacientky, u které se projevila oční toxicita - serózní odchlípení sítnice (SRD). Přerušeno podávání a snížení dávky pemigatinibu vedlo k úplnému vymizení SRD a pokračujícímu zmenšování nádoru.

Wadsley et al. (2023)⁵ popisuje případy tří pacientů léčených pemigatinibem z hlediska NÚ. Byl konstatován benefit z hlediska zlepšení symptomů a QoL, přestože léčba pemigatinibem byla u všech pacientů ukončena z důvodu progresu metastatického onemocnění.

Limitace klinické evidence

Hlavní limitací klinické evidence je absence randomizovaných dat (jednoramenná studie, na jejímž základě získal LP PEMAZYRE podmíněnou registraci) a doložení komparativní účinnosti na základě poměrně málo robustního nepřímého srovnání.

Vysokou míru nejistoty v nepřímém srovnání představuje heterogenita mezi hodnocenými populacemi studií FIGHT-202 a ABC-06. Zejména nebylo možné provést adjustaci dat dle stavu FGFR2, protože kohorta A ve studii FIGHT-202 zahrnovala pouze pacienty s fúzemi nebo přestavbami FGFR2, zatímco u populace pacientů ve studii ABC-06 nebyl stav FGFR2 uveden.

Ústav konstatuje, že nejsou k dispozici žádné relevantní prospektivní studie hodnotící prognostický vliv genetických aberací FGFR2. Potenciální pozitivní vliv aberace FGFR2 na delší přežití pacientů s CCA oproti pacientům bez FGFR2

mutace uvádí retrospektivní studie Jain et al. (2018)²⁶. Nicméně pacienti s genetickou aberací FGFR2 v této studii byli mladší a onemocnění se u nich vyskytovalo v časnějším stadiu (43 % pacientů bylo resekováno a dostávalo adjuvantní léčbu), není proto možné rozlišit, zda je pozitivní vliv na přežití způsoben samotnou genetickou aberací nebo jinými souvisejícími charakteristikami této molekulárně selektované populace.

Prognostický význam stavu mutace FGFR2 nelze proto považovat za prokázaný a vzhledem k vzácnosti onemocnění představuje studie ABC-06 pro srovnání s komparátory nejlepší dostupný důkaz.

I přes výše zmíněné limitace a se zohledněním dalších doplňujících podkladů^{20,21,27} považuje Ústav klinický benefit pemigatinibu oproti režimu FOLFOX a ASC za prokázaný.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je ***pokročilý cholangiokarcinom s fúzí nebo přeskupením FGFR2.***

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných **s obsahem léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2**, 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

Nebyla nalezena srovnatelně účinná terapie.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

9 mg.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky pemigatinib byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO)²⁸.

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

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ²⁸	Doporučené dávkování dle SmPC
pemigatinib	L01EN02	9,00	cyklické	9,00 mg	<i>13,5 mg pemigatinibu 1x denně po dobu 14 dnů a poté 7 dnů bez léčby</i>

Podle SmPC¹ je doporučené dávkování 13,5 mg pemigatinibu jednou denně po dobu 14 dnů a poté 7 dnů bez léčby, tedy průměrně 9 mg pemigatinibu denně ((13,5 mg x 14)/21). Stejně dávkování bylo použito v registrační studii².

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD ve výši 9,00 mg, frekvence dávkování cyklické.

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 pemigatinib je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 116 (cytostatika – inhibitory tyrozinkinázy, perorální podání) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dopad na systém sociálního zabezpečení – dávky, pracovní neschopnost

Vzhledem ke špatné prognóze se předpokládají shodné náklady z pohledu sociálního rozpočtu v obou skupinách pacientů – bez/s léčbou pemigatinibem (mOS 17 měsíců u pemigatinibu vs. 6,2 měsíců u FOLFOX, resp. 5,3 měsíců vs. ASC). Pacienti, kteří v době vzniku onemocnění ještě pracují, pracovat zcela přestanou. Vzhledem k velmi krátké očekávané délce přežití a vysoké úmrtnosti je nepravděpodobné, že se pacienti budou moci do práce vrátit.

Reálné možnosti zajištění léčby – síť poskytovatelů

Pacienti budou léčeni v centrech vysoce specializované onkologické péče v ČR. Seznam těchto center je dostupný na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví¹⁷. Testování přítomnosti fúze nebo přeskupení FGFR2 je v současnosti indikováno u všech pacientů s cholangiokarcinomem¹³.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Stanovení maximální ceny nebylo předmětem tohoto správního řízení.

Maximální cena LP PEMAZYRE byla stanovena rozhodnutím Ústavu následovně:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Výše MC (Kč)	Sp. zn.	NPM ROZ
0250510	PEMAZYRE	4,5MG TBL NOB 14	153 035,51	SUKLS75464/2024	20. 6. 2024
0250512	PEMAZYRE	9MG TBL NOB 14	153 035,51	SUKLS75464/2024	20. 6. 2024
0250514	PEMAZYRE	13,5MG TBL NOB 14	153 035,51	SUKLS75451/2024	20. 6. 2024

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 pemigatinib pro léčbu pokročilého *cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2*, 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 PEMAZYRE 13,5MG TBL NOB 14 a je ve výši 6615,2214 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 4. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

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 4. čtvrtletí 2024.

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
pemigatinib	9,0000 mg	PEMAZYRE 13,5MG TBL NOB 14	138919,64944000 Kč	21,00000000	Švédsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **pemigatinib** (ODTD 9,0000 mg)

Frekvence dávkování: 13,5 mg 1x denně po dobu 14 dnů a poté 7 dnů bez léčby

Interval: od 6,75 mg do 27 mg

9 mg (ODTD) 6615,2214 Kč (138919,64944000 Kč/21,00000000)

13,5 mg (výchozí pro ODTD) 9922,8321 Kč (6615,2214 Kč/9*13,5)

9 mg 9922,8321 Kč

4,5 mg 9922,8321 Kč

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

Úhrada byla u sil 9 mg a 4,5 mg stanovena ve stejné výši jako u dávky výchozí pro ODTD, jelikož se jedná o přípravky nezařazené do referenční skupiny, které mají cenu stejnou pro všechny síly („flat price“).

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 9,11 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Německu a České republice.

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 pemigatinib je zařazena do skupiny číslo 116 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika – inhibitory tyrozinkinázy, perorální podání).

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	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0250510	PEMAZYRE	4,5MG TBL NOB 14	160 000,00	138 919,65	159 022,13
0250512	PEMAZYRE	9MG TBL NOB 14	160 000,00	138 919,65	159 342,45
0250514	PEMAZYRE	13,5MG TBL NOB 14	160 000,00	138 919,65	159 662,77

Informativní přepočtení úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011

Jedna další zvýšená úhrada

Na základě hodnocení posuzovaného léčivého přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. O stanovení další zvýšené úhrady nebylo žádáno.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity LP PEMAZYRE ve srovnání s komparátorem ASC, ASC+FOLFOX a ASC+FOLFIRI v indikaci léčba pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2 byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl *partitioned-survival* model, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely z nepřímého srovnání typu MAIC do kterého byly zahrnuty studie FIGHT-202 (Abou-Alfa et al., 2020)² a ABC-06 (Lamarca et al., 2021)¹¹. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-logistické funkce pro OS, Weibullový funkce pro PFS a exponenciální funkce pro TOT. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie FIGHT-202 (Abou-Alfa et al., 2020)², kde byl použit dotazník EORTC QLQ-C30 a údaje byly následně přemapovány na hodnoty EQ-5D-3L (Longworth et al., 2014²⁹).

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 4.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 4.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 4.4 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 (chemoterapie), testování mutací, management nežádoucích účinků, náklady na oftalmologické vyšetření (LP PEMAZYRE), čerpání péče (monitoring, laboratorní testy, návštěvy lékaře, hospitalizace, paliativní péče). Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad 02/2024 a platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 170 012,06 Kč/balení 14x13,5MG (návrh žadatele v souladu s kalkulací Ústavu).

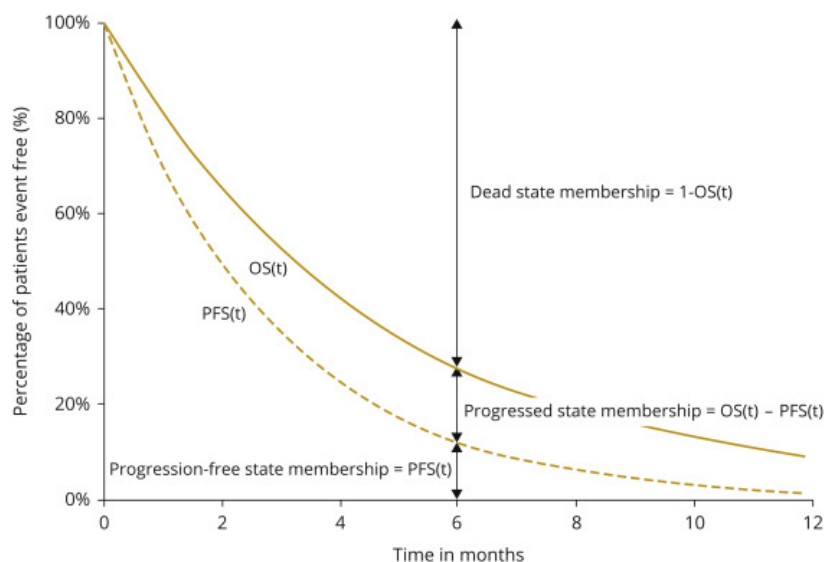
V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 1 996 115 Kč/QALY ve srovnání s ASC, 1 990 803 Kč/QALY ve srovnání s ASC+FOLFOX a 2 009 789 Kč/QALY ve srovnání s ASC+FOLFIRI. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

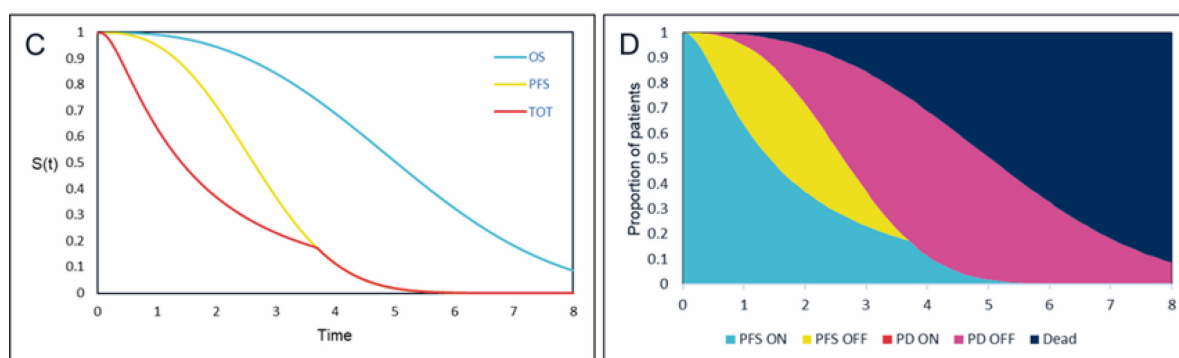
Farmakoekonomický model

Na obrázku 5 je grafické znázornění jednotlivých zdravotních stavů v uvažovaném farmakoekonomickém modelu dle žadatele typu *partitioned survival*. Ve farmakoekonomickém modelu byly zahrnuty zdravotní stavy PFS – pacient je ve stavu bez progresu, PD – pacient je ve stavu s progresí, Dead – pacient umřel (terminální, absorbuující stav); ON – pacient je na léčbě, OFF – pacient je bez léčby. Pro modelaci přechodů pacientů mezi jednotlivými zdravotními stavy byly využity vstupní KM křivky pro PFS – přežití bez progresu a OS – celkové přežití, náklady na léčbu byly modelovány pomocí KM křivky pro parametr TOT – *time on treatment* z podkladové klinické studie FIGHT-202² a jejich extrapolace za horizont klinické studie. Obecný princip *partitioned survival* modelu zobrazuje obrázek 4.

Obrázek 4 Obecný princip partitioned survival modelu³⁰



Obrázek 5 Znáznornění jednotlivých zdravotních stavů v uvažovaném farmakoekonomickém modelu



Komparátor

Žadatel uvažoval jako komparátor ASC (aktivní kontrola symptomů), která neobsahuje žádnou specifickou léčbu a dále ASC v kombinaci s FOLFOX a FOLFIRI. K tomu Ústav doplňuje, že samotná ASC má význam především u pacientů, u kterých podání systémové chemoterapie není dobře snášeno. Dle expertního stanoviska poskytnutého žadatelem (č. j. sukl87226/2024) představuje samotná ASC u cílové populace významný podíl léčby (55 %). Rovněž účastník Amelie ve svém podání (č. j. sukl104146/2024) uvedla, že část pacientů chemoterapii odmítá z důvodu špatné snášenlivosti (nevolnost, úbytek krvinek).

Co se týče režimů FOLFOX a FOLFIRI je nutné uvést, že úhrada není ve standardním režimu trvalé úhrady, ale jsou v dané indikaci hrazeny na základě § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Volbu těchto režimů v klinické praxi potvrdila ve svém stanovisku ČOS (č. j. sukl120638/2024), která zároveň uvedla, že úhrada je dle jejich informací všemi pojišťovnami akceptována na základě dohody VZP a ČOS¹⁵.

Časový horizont

Vzhledem k nepříznivé prognóze onemocnění se Ústav domníval, že časový horizont v délce 20 let může zkreslovat výsledek analýzy nákladové efektivity ve smyslu snížení ICER. Z Markov trace modelu je patrné poměrně dlouhé období, kde oproti samotné ASC významné procento pacientů přežívá dlouhou dobu po progresi onemocnění bez léčby. Z předložené analýzy senzitivity ale vyplývá, že při zkrácení horizontu na 10 let dojde pouze k malému navýšení hodnoty ICER (2,0 mil. Kč/QALY vs. 2,1 mil. Kč/QALY ve srovnání s ASC).

Údaje o účinnosti a bezpečnosti a extrapolace

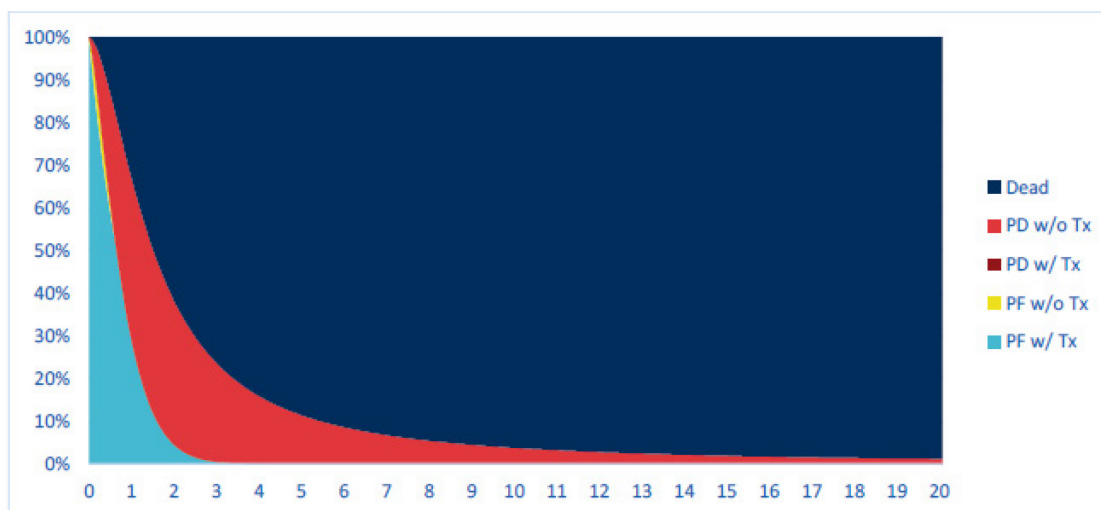
Zdrojem klinické evidence bylo nepřímé srovnání typu MAIC. Výstupem nepřímého srovnání byly adjustované Kaplan-Meirovy diagramy pro pemigatinib a adjustované poměry rizik pro komparátory. Tyto údaje byly použity pro regresní analýzu a extrapolaci potřebných křivek.

Pro extrapolaci OS byla použita log-logistická funkce a tento způsob extrapolace predikuje 5-leté přežití přibližně u 11 % pacientů léčených LP PEMAZYRE. Toto nastavení je v souladu s hodnocením agentury NICE a je podpořeno výsledky dlouhodobého follow-up studie FIGHT-202. Z výsledků analýzy senzitivity je nicméně zřejmé, že při zvolení křivky se strmějším průběhem (nižším předpokládaným přežitím pacientů v čase) dojde k významnému navýšení ICER (Weibullovo rozdělení 3,0 mil. Kč/QALY, generalizované gamma rozdělení 2,9 mil. Kč/QALY ve srovnání s ASC, v těchto modelacích je předpokládané 5-leté přežití pacientů 1 %, resp. 3 %).

Ústav dále doplňuje, že ve studii ABC-06 hodnotící účinnost ASC a FOLFOX+ASC nebylo sledováno zastoupení fúze nebo přeskupení FGFR2, tento parametr tedy nemohl být v MAIC zohledněn. Vliv fúze nebo přeskupení FGFR2, jakožto prognostického parametru celkového přežití nebyl jednoznačně stanoven, vliv na výsledek je tedy z tohoto pohledu nejistý. Žadatel proto v rámci analýzy scénářů provedl srovnání, kde byly poměr rizik upraveny s ohledem na prognostický vliv FGFR2 určený na základě studie Jain et al., 2018²⁶ (tímto došlo k prodloužení OS komparátoru). Z výsledků vyplývá, že při zohlednění vlivu aberací FGFR2 na celkové přežití dojde k mírnému navýšení ICER (2,0 vs. 2,2 mil Kč/QALY).

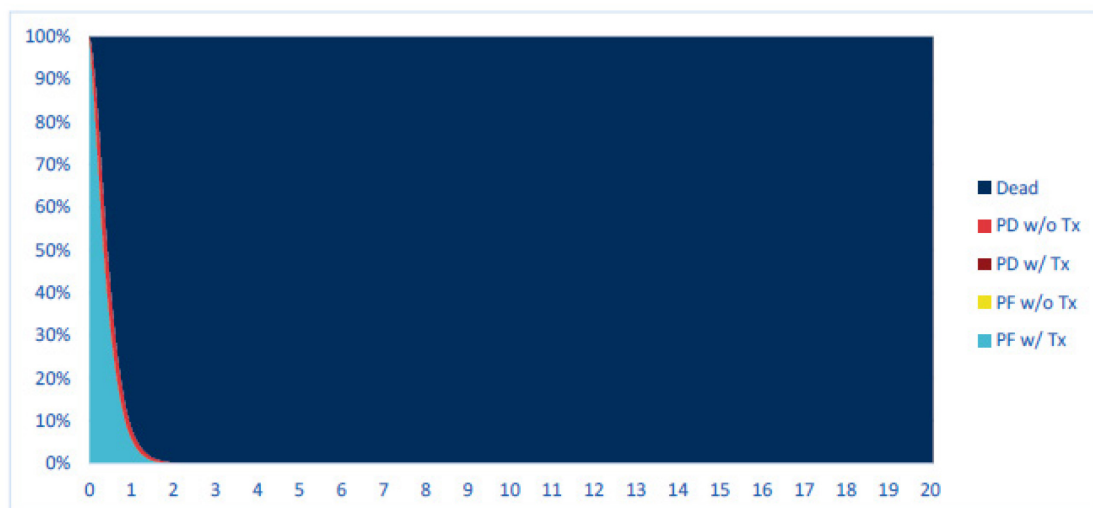
Na obrázcích níže je shrnutí extrapolací v základním scénáři dle žadatele, viz strana 49–50 Strukturovaného podání žadatele. Legenda uvádí rozdělení pacientů dle následujících zdravotních stavů: death – pacienti ve stavu smrti, PF w/Tx – přežití do progresu (pacient je na léčbě (TOT křivka)), PF w/o Tx – přežití do progresu (PFS křivka), PD w/o Tx – přežití po progresu (OS křivka), bez léčby, PD w/Tx – přežití po progresu, na léčbě.

Obrázek 6 Markov Trace graf LP PEMAZYRE



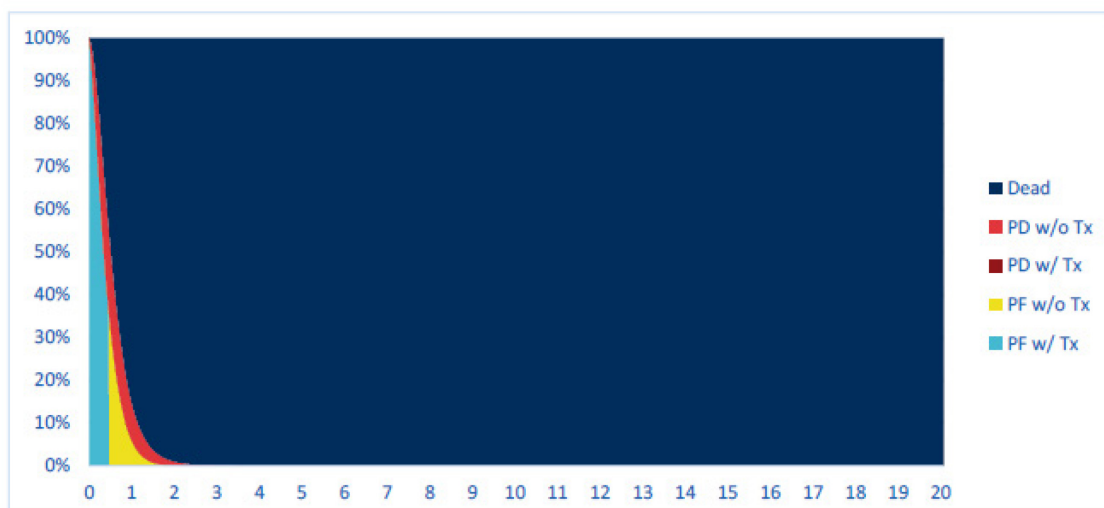
Obrázek 22: Diagram Markov Trace pro pacienty v ramenu pemigatinibu

Obrázek 7 Markov trace graf ASC



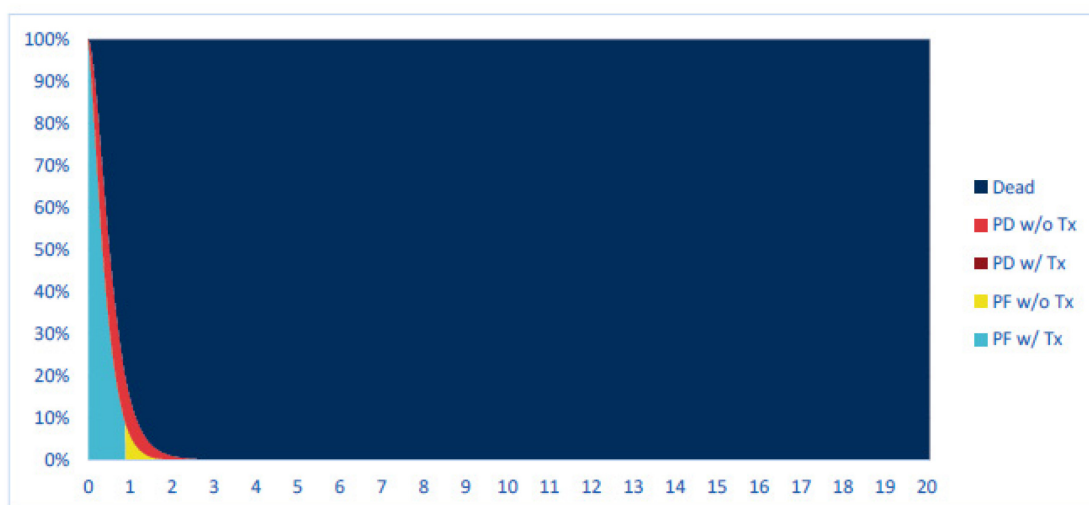
Obrázek 23: Diagram Markov Trace pro pacienty v ramenu ASC

Obrázek 8 Markov trace graf ASC+FOLFOX



Obrázek 24: Diagram Markov Trace pro pacienty v ramenu FOLFOX+ASC

Obrázek 9 Markov trace graf ASC+FOLFIRI



Obrázek 25: Diagram Markov Trace pro pacienty v ramenu FOLFIRI+ASC

Údaje o kvalitě života

Kvalita života byla hodnocena přímo ve studii FIGHT-202² pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30, hodnoty byly následně mapovány na EQ-5D-3L. Takto získané utility byly dále statisticky vyhodnoceny, aby mohl být odhalen možný vliv proměnných na jejich hodnotu. Pro regresi získaných hodnot bylo použito více modelů se smíšenými efekty. Výsledkem je tedy i několik scénářů hodnot utilit pro jednotlivé stavy. Žadatel v základním scénáři zvolil model, kde se hodnoty utility liší v závislosti na stavu a typu léčby. V rámci analýzy senzitivity byly představeny rovněž výsledky modelace, kde je hodnota utility určena pouze na základě stavu bez ohledu na typ léčby. Z výsledků vyplývá pouze malý rozdíl ICER s ohledem na zvolený model ohodnocení kvality života (výší utilit pro jednotlivé zdravotní stavy).

Náklady

Žadatel pro léčivý přípravek PEMAZYRE navrhoval flat úhradu, tj. úhradu shodnou pro všechny velikosti balení ve výši 170 012,06 Kč/bal a tyto náklady uvažoval v předložené analýze. Ústav však kalkuloval finální úhradu pro jednotlivé síly v mírně rozdílné výši. Náklady kalkulované žadatelem na sílu 13,5 MG, která je dle SmPC doporučena v této indikaci (nižší síly jsou využívána v případě výskytu nežádoucích účinků) odpovídaly nákladům dle Ústavu. Ústav se nedomnívá, že by tato skutečnost mohla mít významný vliv na výsledek analýzy nákladové efektivity. Totéž platí i pro analýzu dopadu na rozpočet. Předpokládaná výše úhrady pro konečného spotřebitele na základě aktuálních cenových referencí dle Ústavu činí 159 022,13 Kč/ 4,5mg; 159 342,45 Kč/9 mg; 159 662,77 /13,5mg. Tyto výše jsou shodně o cca 6 % nižší oproti výším úhrady v předchozí hodnotící zprávě. **Ústav proto přistoupil k ponížení nákladů na LP PEMAZYRE o 6 %.**

Výsledky analýzy

Ústav v základním scénáři dle žadatele zohlednil aktuální výši úhrady pro konečného spotřebitele, která je cca o 6 % nižší oproti výším úhrady v předchozí hodnotící zprávě.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu (náklady na hodnocenou intervenci ponížené o 6 %)

	Náklady	QALY	LYG	Δ Nákladů	Δ QALY	Δ LYG	ICER (Kč/QALY)
LP PEMAZYRE	2 322 123 Kč	1,54	2,32	-	-	-	-
ASC	103 865 Kč	0,36	0,51	2 218 258 Kč	1,18	1,81	1 879 880
ASC+FOLFOX	146 941 Kč	0,38	0,60	2 175 181 Kč	1,16	1,72	1 871 928
ASC+FOLFIRI	172 256 Kč	0,40	0,60	2 149 867 Kč	1,14	1,72	1 889 162

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Nicméně při zohlednění navrženého finančního ujednání limitující dopad na rozpočet předloženého žadatelem v režimu obchodního tajemství dne 19. 11. 2024 (sukl297883/2024) by byl výsledek nákladové efektivity příznivější. Ústav konstatuje, že dne 15. 1. 2025 a 5. 2. 2025 byly do spisu založeny smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami (č. j. suk120409/2025 a č. j. suk143792/2025) reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Analýza senzitivity se vztahuje k analýze dle žadatele vycházející z výše úhrady dle předchozí hodnotící s výsledkem 1,991 až 2,010 mil. Kč/QALY ve srovnání s relevantními komparátory.

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek náklady na LP PEMAZYRE, časový horizont (5 let v případě ASC 2,5 mil Kč/QALY), způsob extrapolace OS LP PEMAZYRE (Weibullovo rozdělení v případě ASC 3,0 mil. Kč/QALY) a parametr *utility regression intercept* (pro ASC 1,7- 2,5 mil. Kč/QALY).

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností kolem 4 % pro scénáře s ASC, ASC+FOLFOX a ASC+FOLFIRI.

Analýza nákladové efektivity – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Žadatel nepředložil scénáře z dalších perspektiv. Ústav v souladu s předloženými podklady konstatuje, že měřitelné přínosy léčby LP PEMAZYRE z celospolečenské či vládní perspektivy jsou s ohledem na špatnou prognózu onemocnění a průměrný věk cílové populace zřejmě zanedbatelné a nelze proto očekávat významný vliv léčby LP PEMAZYRE na nepřímé náklady (např. *absenteismus*, *prezenteismus*, či výplatu dávek sociálního systému/transfery platby) či nepřímé přínosy (tj. měřitelnou kvalitu života pečovatelských, tzv. *spillover effects*) v porovnání se standardní terapií. Guideline České farmakoekonomické společnosti (ČFES) 2022³¹ uvádí, že zohlednění celospolečenského pohledu je vhodné zejména u chronických onemocnění (zvláště pak manifestující se již v mladém/dětském věku), vedoucích k invaliditě, která vyžadují další péči a náklady, resp. ztráty pro samotný stát a společnost jak na úrovni samotného pacienta, tak jeho (ne)formálních ošetřovatelů. Nezhlednění celospolečenského pohledu při hodnocení nákladové efektivity LP PEMAZYRE tak lze považovat za souladné s metodickými doporučeními.

Nedostatky předložených analýz nákladové efektivity a závěry

Ústav neshledal nedostatky, které by znemožnily posoudit výsledek analýzy nákladové efektivity.

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LP PEMAZYRE v indikaci léčba pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2 ve srovnání s ASC, ASC+FOLFOX a ASC+FOLFIRI ukazuje ICER ve výši cca 1,9 milionů Kč/QALY.

Při zohlednění finančního ujednání uzavřeného mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami je výsledek analýzy nákladové efektivity příznivější. Ústav konstatuje, že byly předloženy předmětné smlouvy mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami zohledňující návrh finančního ujednání.

Vzhledem k tomu že se jedná o přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění, Ústav s ohledem na ustanovení § 39a zákona o veřejném zdravotním pojištění neposuzuje výsledek nákladové efektivity v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet LP PEMAZYRE ve srovnání s komparátory ASC, ASC+FOLFOX a ASC+FOLFIRI, v indikaci léčba pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2. Velikost cílové populace byla na základě publikace Dušek et al., 2019⁸, Oliverius et al., 2019³² a doporučených postupů ČOS 2023¹³ odhadnuta na 20 pacientů, penetrace na trh představovala 50 až 90 %, což odpovídá celkem 10 až 18 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 170 012,06 Kč (návrh v souladu s kalkulací Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 18 533 351 až 42 693 811 Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP PEMAZYRE 2,5 mil. Kč (z toho na přípravek 2,3 mil. Kč), léčeného

ASC 105 tisíc Kč, FOLFOX+ASC 147 tisíc Kč a léčeného FOLFIRI+ASC pak 173 tisíc Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů a penetrace na trh

Při odhadu počtu léčených pacientů žadatel vycházel z dostupné literatury. Zjištěný odhad byl potvrzen expertním stanoviskem, které předložil žadatel jako obchodní tajemství (vložen do spisu 9. 4. 2024, č. j. sukl87226/2024) a dále stanoviskem odborné společnosti ČOS (vložen do spisu 7. 5. 2024, č. j. sukl113611/2024). Žadatel očekává, že v následujících pěti letech každý rok zahájí léčbu LP PEMAZYRE 10 až 18 nových pacientů.

Současný podíl jednotlivých intervencí na trhu (ASC 60 %, FOLFOX 30 %, FOLFIRI 10 %) rovněž vychází z expertního stanoviska. Ústav doplňuje, že vzhledem k obdobným a nízkým nákladům na podpůrnou léčbu a chemoterapii nemá jejich poměrné zastoupení významný vliv na výsledek analýzy dopadu na rozpočet.

Očekávaná penetrace LP PEMAZYRE (50–90 %) v následujících letech byla potvrzena stanoviskem odborné společnosti ČOS.

Náklady

Náklady uvažované v analýze dopadu na rozpočet jsou navázané na model nákladové efektivity. Tímto způsobem jsou zohledněny časové změny nákladů podle toho, jak pacienti ukončují léčbu a nebyly uvažovány vlastní parametry ukončení léčby (tzn. drop out neboli ukončení léčby je uvažováno na úrovni nákladů, nikoli na úrovni počtu pacientů). V tabulce níže je uveden celkový odhadovaný počet pacientů léčených v jednotlivých letech, tj. součet jak pacientů nově zahajujících léčbu v daném roce, tak pacientů pokračujících v léčbě z předchozích let (ačkoli reálný počet léčených pacientů je vzhledem k výše uvedenému nižší). Tento způsob projekce doby na léčbě považuje Ústav za vhodný způsob odvození průměrných nákladů na pacienta. Jedná se o standardní postup odhadu dopadu na rozpočet v onkologických modelacích.

Předpokládaná výše úhrady pro konečného spotřebitele na základě aktuálních cenových referencí dle Ústavu činí 159 662,77 Kč/balení o síle 13,5 mg, což představuje pokles nákladů na hodnocenou intervenci o cca 6 % oproti nákladům v předchozí hodnotící zprávě. **Ústav proto přistoupil k ponížení nákladů na LP PEMAZYRE o 6 %.**

Způsob kalkulace nákladů na hodnocenou intervenci

V 1. roce byly kalkulovány celkové náklady pronásobením počtu pacientů z 1. roku s průměrnými náklady na 1. rok léčby, tj. 10,09 pacientů * 1 846 367,70 Kč, viz tabulky níže. V druhém roce byly kalkulovány celkové náklady jako součet nákladů na pacienty z 1. roku a nákladů na léčbu u nově zahájených pacientů. V 2. roce je kalkulováno se stejným počtem pacientů jako v 1. roce analýzy, ale ukončení léčby je promítnuto v nižších nákladech, tj. 10,09 pacientů z 1. roku * 400 271,36 Kč (průměrné náklady na 2. rok léčby) + 15,13 pacientů (nově zahájená léčba) * 1 846 367,70 Kč (průměrné náklady na 1. rok léčby). Ve 3. roce poté 10,09 pacientů z 1. roku * 71 282,30 Kč (průměrné náklady na 3. rok léčby) + 15,13 pacientů z 2. roku * 400 271,36 Kč (průměrné náklady na 2. rok léčby) + 18,16 pacientů (nově zahájená léčba) * 1 846 367,70 Kč (průměrné náklady na 1. rok léčby). Nepatrné rozdíly v konečných výších jsou způsobeny rozdíly v zaokrouhlení.

Tabulka 65: Počty pacientů léčených pemigatinibem, svět s pemigatinibem

Diagnóza v roce – pemigatinib	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
1	10,09	10,09	10,09	10,09	10,09
2		15,13	15,13	15,13	15,13
3			18,16	18,16	18,16
4				18,16	18,16
5					18,16

Tabulka: Náklady vstupující do přepočtu dle Ústavu

Pemigatinib	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Náklady na přípravky (Kč)	1 731 851,70	365 052,83	52 977,91	4 820,84	400,42
Náklady na podání (Kč)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Náklady na nežádoucí příhody (Kč)	10 459,19	2 289,73	313,71	31,63	2,51
Náklady na čerpání péče (Kč)	104 056,81	32 928,80	17 990,68	11 332,59	7 850,10
Celkové náklady (Kč)	1 846 367,70	400 271,36	71 282,30	16 185,06	8 253,03

Výsledky a nejistota analýzy

Ústav považuje nastavení základního scénáře dle žadatele za relevantní, nicméně zohlednil aktuální výši úhrady pro konečného spotřebitele, která je cca o 6 % nižší oproti výším úhrady v předchozí hodnotící zprávě.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu (náklady na hodnocenou intervenci ponížené o 6 %)

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů ASC	12	24	36	48	60
	Počet pacientů ASC+FOLFOX	6	12	18	24	30
	Počet pacientů ASC+FOLFIRI	2	4	6	8	10
	Náklady ASC (Kč)	1 233 132	1 264 760	1 265 528	1 265 566	1 265 569
	Náklady ASC+FOLFOX (Kč)	874 156	893 415	894 753	894 905	894 930
	Náklady ASC+FOLFIRI (Kč)	343 244	349 663	350 109	350 160	350 168
	Náklady celkem (Kč)	2 450 532	2 507 839	2 510 391	2 510 630	2 510 668
Svět s intervencí	Počet pacientů ASC	6	9	10	11	12
	Počet pacientů ASC+FOLFOX	3	4	5	6	7
	Počet pacientů ASC+FOLFIRI	1	2	2	2	2
	Počet pacientů LP PEMAZYRE	10	25	43	61	79
	Náklady ASC (Kč)	616 566	324 097	131 604	126 687	126 564
	Náklady ASC+FOLFOX (Kč)	437 078	228 169	92 899	89 752	89 526
	Náklady ASC+FOLFIRI (Kč)	171 622	89 021	36 152	35 103	35 028
	Náklady LP PEMAZYRE (Kč)	18 629 850	31 974 281	40 305 382	42 040 774	42 421 605
	<i>Z toho náklady na LPVO (Kč)</i>	<i>17 474 384</i>	<i>29 886 299</i>	<i>37 508 223</i>	<i>38 929 984</i>	<i>39 118 845</i>
	Náklady celkem (Kč)	18 801 472	32 063 302	40 341 534	42 075 877	42 456 633
	Dopad na rozpočet (Kč)	16 350 940	29 555 463	37 831 143	39 565 247	39 945 965
	Min. dopad na rozpočet (SA: podíl FGFR2 10,4 %) (mil. Kč)	13,9	24,0	30,4	31,7	32,1
	Max. dopad na rozpočet (SA: penetrace 100 %) (mil. Kč)	34,8	42,8	44,3	44,6	44,8

1.1.1 Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 19. 11. 2024 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním v režimu obchodního tajemství (sukl297883/2024) - jedná se o dokument s názvem „PEMAZYRE_ujednání_OBCHODNÍ_TAJEMSTVÍ_2024-11-19“. Oddělené farmaceutické náklady na LPVO jsou uvedeny na straně 4, Tabulka 2: Výsledek scénáře s pemigatinibem, 3. řádek tabulky „Pemigatinib“, „Náklady na přípravky“. Výsledek tohoto scénáře je příznivější.

Dne 15. 1. 2025 a 5. 2. 2025 (č. j. suk120409/2025, č. j. suk143792/2025), byly do spisu založeny předmětné smlouvy.

1.2 Analýza dopadu na rozpočet – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Scénáře z dalších perspektiv nebyly žadatelem předloženy. Žadatel uvádí, že vzhledem ke špatné prognóze a vysoké úmrtnosti pacientů s cholangiokarcinomem je sběr dat obtížně proveditelný. Pacienti s CCA nejsou v České republice organizováni v žádné specifické patientské organizaci. Pacienty se všemi onkologickými diagnózami včetně pacientů s CCA sdružuje Amelie z.s., 2024, která uvedla, že databáze pacientů s tímto onemocněním neexistuje. Navíc dle etických pravidel patientská organizace za tímto účelem nekontaktuje pozůstalé.

Ústav konstatuje, že s ohledem na velmi špatnou prognózu onemocnění – charakter posuzované terapie bez výhledu kurativního ovlivnění choroby, vysoké úmrtnosti a na pokročilý věk léčených pacientů (medián věku pacientů v podkladové studii byl 56 let; dle dat ČR SVOD, 2023¹⁸ je medián věku pacientů se zhoubným nádorem jater a intrahepatálních žlučových cest 70 až 74 let), nelze očekávat významný dopad posuzované terapie na systém sociálního zabezpečení.

1.3 Nedostatky předložených analýz dopadů na rozpočet a závěr

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku LP PEMAZYRE v indikaci léčba pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2 odhaduje 10 až 18 nově léčených pacientů (celkem léčeno 10–79 pacientů) a ukazuje výsledek ve výši 16,4 až 39,9 milionů Kč v prvních pěti letech z perspektivy plátce.

Při zohlednění finančního ujednání uzavřeného mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami je výsledný dopad na rozpočet příznivější.

V analýze dopadu na rozpočet z perspektivy plátců zdravotní péče Ústav nenalezl zásadní limitace.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navržené podmínky úhrady

S

P: Přípravek Pemazyre je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie. Pacient má být ve výkonnostním stavu ECOG 0-1. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o přípravku.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil tyto podmínky úhrady (změna oproti návrhu žadatele je vyznačena podtržením):

S

P: Pemigatinib je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o léčivém přípravku.

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. Předmětný přípravek je s ohledem na vysoké nároky na administraci a zejména na sledování pacientů (s ohledem na riziko

syndromu z uvolnění cytokinů, pro něj je v úvodních cyklech vhodná hospitalizace) určen k podání ve specializovaných centrech.

- indikační omezení

Ústav stanovil podmínky úhrady v souladu se zněním platného SmPC¹, registrační studií² a doporučenými postupy¹³. Ústav formálně upravil zkratku mutace FGFR2 bez anglického překladu a upřesnil termín léčivý přípravek.

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0250510	PEMAZYRE	4,5MG TBL NOB 14

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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2.**

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácného onemocnění 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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 138 919,65 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ 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 uvedeného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění je nižší než návrh žadatele (160 000,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pemigatinib je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o léčivém přípravku.

Odůvodnění:

Ústav stanovil předmětnému léčivému přípravku k léčbě vzácných onemocnění podmínky úhrady tak, jak je podrobně popsáno v části „PODMÍNKY ÚHRADY“ tohoto rozhodnutí.

K výroku 2.

Ústav léčivý přípravek určený pro léčbu vzácného onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0250512	PEMAZYRE	9MG TBL NOB 14

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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2.**

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácného onemocnění 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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 138 919,65 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ 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 uvedeného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění je nižší než návrh žadatele (160 000,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pemigatinib je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o léčivém přípravku.

Odůvodnění:

Ústav stanovil předmětnému léčivému přípravku k léčbě vzácných onemocnění podmínky úhrady tak, jak je podrobně popsáno v části „PODMÍNKY ÚHRADY“ tohoto rozhodnutí.

K výroku 3.

Ústav léčivý přípravek určený pro léčbu vzácného onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0250514	PEMAZYRE	13,5MG TBL NOB 14

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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2.**

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácného onemocnění 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 léčivé látky pemigatinib k léčbě pokročilého cholangiokarcinomu s fúzí nebo přeskupením FGFR2, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 138 919,65 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ 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 uvedeného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění je nižší než návrh žadatele (160 000,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Pemigatinib je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky dle schváleného Souhrnu údajů o léčivém přípravku.

Odůvodnění:

Ústav stanovil předmětnému léčivému přípravku k léčbě vzácných onemocnění podmínky úhrady tak, jak je podrobně popsáno v části „PODMÍNKY ÚHRADY“ tohoto rozhodnutí.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích 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