



Vyvěšeno dne: 22. 6. 2026

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 do 31. 12. 2025 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39d, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl. a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

## ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o **stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady** ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255588	PADCEV	20MG INF PLV CSL 1
0255589	PADCEV	30MG INF PLV CSL 1

zahájeném **dne 12. 12. 2024** na základě žádosti společnosti:

### Astellas Pharma Europe B.V.

IČ: 28053775

Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden

Nizozemské království

Zastoupena:

**Astellas Pharma s.r.o.**

IČ: 26432765

Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 - Karlín

(dále jen „žadatel“ nebo „Astellas“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS325499/2024, vedle žadatele, 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 3

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

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**RBP, zdravotní pojišťovna**

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda**

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky**

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:*

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

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně jen „Svaz“)

**Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

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

## 1. léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňěk názvu:
0255588	PADCEV	20MG INF PLV CSL 1

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 enfortumab vedotin v léčbě první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem**

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 **stanovuje první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 10 618,66 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění do 31. 12. 2025 (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) mu **stanovuje podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

### S

**P:** Enfortumab vedotin je v kombinaci s pembrolizumabem hrazen v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1), kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu. Léčba je hrazena do progrese onemocnění (v případě pembrolizumabu do potvrzení progrese onemocnění verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo do nepřijatelné toxicity. V případě nutnosti ukončení léčby jedním léčivem z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání druhým léčivem. Léčba pembrolizumabem je hrazena v počtu maximálně 35 cyklů.

## 2. léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňěk názvu:
0255589	PADCEV	30MG INF PLV CSL 1

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 enfortumab vedotin v léčbě první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem**

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 **stanovuje první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 15 927,99 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

### S

**P:** Enfortumab vedotin je v kombinaci s pembrolizumabem hrazen v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1), kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu. Léčba je hrazena do progresse onemocnění (v případě pembrolizumabu do potvrzení progresse onemocnění verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo do nepřijatelné toxicity. V případě nutnosti ukončení léčby jedním léčivem z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání druhým léčivem. Léčba pembrolizumabem je hrazena v počtu maximálně 35 cyklů.

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

### Odůvodnění

**Dne 12. 12. 2024** byla Ústavu doručena žádost účastníka Astellas o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňěk názvu:
0255588	PADCEV	20MG INF PLV CSL 1
0255589	PADCEV	30MG INF PLV CSL 1

(dále jen „PADCEV“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS325499/2024.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání.

**Dne 20. 12. 2024** Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl335461/2024. Tyto již nejsou relevantní.

**Dne 2. 1. 2025** 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 14. 1. 2025** Ústav obdržel podání účastníka Svaz obsahující odpověď na výzvu ze dne 2. 1. 2025.

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 posuzovaným léčivým přípravkem léčen, neboť mu není známo, zda Ústav vyhoví žadateli a stanoví podmínky úhrady v navrženém v rozsahu nebo zda například nepřistoupí ke zúžení podmínek úhrady. Ve správních řízeních, na které Ústav ve výzvě odkazuje, se účastník Svaz vyjadřoval k provedenému 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 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 2. 1. 2024), všechny požadované relevantní důkazy. Jak vyplývá*

*z předmětné výzvy, Ústav požadoval reakci pojišťoven na údaje uvedené v žádosti o zahájení předmětného správního řízení za účelem zhodnocení dopadu do rozpočtu Ústavem v hodnotící zprávě. To nijak nebrání plátcům zdravotní péče v možnosti následně se vyjádřit ve stanovené lhůtě k podkladům pro vydání rozhodnutí dle ustanovení § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění, pokud nejde o činění nových návrhů a navrhování důkazů, které v souladu se zásadou koncentrace správního řízení měli učinit po zahájení správního řízení.*

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

**Dne 16. 1. 2025** Ústav obdržel podání účastníka VZP obsahující odpověď na výzvu ze dne 2. 1. 2025.

K počtu pacientů, penetraci na trh a dopadu na rozpočet účastníků VZP uvádí, že ve svých vyjádřeních k dopadu na rozpočet vychází z výsledků zhodnocených Ústavem v dané hodnotící zprávě. Přitom k tomu, aby bylo vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu validní, je potřebné relevantní zhodnocení všech klinických a farmakoekonomických parametrů Ústavem. V souvislosti s odhadovaným počtem pacientů účastníků VZP odkazuje na probíhající správní řízení sp. zn. SUKLS238298/2024 s LP OPDIVO o rozšíření podmínek tohoto léčivého přípravku o první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem. Účastník VZP žádá Ústav o komplexní hodnocení ohledně odhadovaného počtu pacientů s ohledem na skutečnost, že v předmětné indikaci pro stejnou linii léčby aktuálně probíhají dvě správní řízení.

Účastník VZP uvádí, že v předmětné indikaci je žádáno o stanovení úhrady v kombinaci s pembrolizumabem, kdy i náklady jsou kalkulovány na celou kombinaci. Z části H-2.1 strukturovaného podání plyne, že celkové náklady představují 4 523 816 Kč, z toho náklady na posuzovaný přípravek činí 50,2 % z celkového nákladu a náklady na terapii léčivým přípravkem s obsahem pembrolizumabu v 5letém horizontu představují 49,8 % z celkového nákladu. Léčivý přípravek s obsahem pembrolizumabu nemá však v předmětné indikaci v současnosti stanovenou úhradu a je hrazen pouze v monoterapii uroteliálního karcinomu po chemoterapii obsahující platinu. Z uvedeného vyplývá, že nezanedbatelnou část nákladů představuje léčivý přípravek, který nemá v předmětné indikaci stanovenou úhradu.

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

*Ústav vzal podání účastníka VZP na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu, konkrétně v části Analýza dopadu na rozpočet. Ústav přiznání trvalé úhrady v probíhajícím správním řízení sp. zn. SUKLS238298/2024 (LP OPDIVO) nemůže v tuto chvíli předjímat, a proto zatím nepovažuje LP OPDIVO v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou za komparátor. V případě stanovení trvalé úhrady LP OPDIVO v předmětné indikaci, by se LP OPDIVO (+ chemoterapie) stal dalším komparátorem pro LP PADCEV, tzn. požadovanému vyhodnocení vlivu na počet léčených pacientů by muselo předcházet rovněž přehodnocení komparativní účinnosti a bezpečnosti LP PADCEV vůči LP OPDIVO, včetně nového zhodnocení kritérií inovativnosti, jejichž výsledky nelze předjímat. Totéž platí pro LP BAVENCIO, pro který je stanovení úhrady v indikaci uroteliálního karcinomu rovněž posuzováno v paralelně probíhajícím správním řízení (SUKLS314655/2024).*

*Co se týče nákladů na pembrolizumab, Ústav s konstatováním účastníka VZP souhlasí a dodává, že v tomto správním řízení je posuzován celý kombinovaný režim a jako celek musí prokázat naplnění požadavků pro přiznání úhrady. Úhrada kombinovaného režimu bude zakotvena v indikačním omezení toho LP, který je předmětem řízení, tedy LP PADCEV. Jedná se o běžnou praxi, viz <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uh rady-leciv/aktuality-pro-ucastniky/prehled-lecivych-pripravku-docasne-hrazenych-v-kombinovanem-podani/>.*

*Nad výše uvedené Ústav konstatuje, že v průběhu dalšího správního řízení byly po stanovení trvalé úhrady za relevantní komparátory vyhodnoceny režimy nivolumab (LP OPDIVO) v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem a chemoterapie založená na platinovém derivátu následovaná udržovací léčbou avelumabem.*

**Dne 19. 2. 2025** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení aktualizovaných klinických a farmakoekonomických podkladů dle požadavků Ústavu uvedených ve výzvě a usnesením č. j. sukl61810/2025 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

**Dne 3. 3. 2025** Ústav pod č. j. sukl78772/2025 obdržel žádost účastníka Astellas o přerušení předmětného správního řízení do doby doručení odpovědi na výše uvedenou výzvu k součinnosti nebo na dobu 10 dní podle toho, která situace nastane dříve. Důvodem je časová náročnost vypracování podkladů požadovaných Ústavem.

**Dne 4. 3. 2025** Ústav usnesením č. j. sukl79203/2025 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil do 19. 3. 2025.

*Vzhledem k tomu, že odpověď na výzvu k součinnosti poskytování informací byla doručena Ústavu dnem doručení předmětného usnesení, k přerušení správního řízení tak nedošlo.*

**Dne 10. 3. 2025** Ústav pod č. j. sukl86944/2025 obdržel odpověď žadatele na výše uvedenou výzvu k součinnosti poskytování informací ve formě strukturovaného podání. Část podání byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl87806/2025).

*Ústav vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.*

**Dne 28. 3. 2025** Ústav pod č. j. sukl110242/2025 obdržel podání společnosti Merck Sharp & Dohme B.V, Haarlem, 34028461, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko, zastoupena: Merck Sharp & Dohme s.r.o., IČ: 28462564, Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 (dále jen „společnost MSD“), která není účastníkem předmětného správního řízení. Společnost MSD se domnívá, že v kontextu navrhovaného indikačního omezení, resp. cílové populace, není kombinace gemcitabin+paklitaxel relevantním komparátorem. Za relevantní komparátory považuje pouze režimy obsahující platinový derivát. Společnost MSD podotýká, že v probíhajícím správním řízení s LP OPDIVO (sp. zn. SUKLS238298/2024), které je vedeno pro stejné onemocnění a linii léčby, pro nivolumab v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou, nebyl uvažovaný jiný komparátor než režim založený na cisplatině. Společnost MSD v tomto spatřuje rozpor v přístupu Ústavu k jednotlivým správním řízením pro obdobnou populaci, kdy pro kombinaci EV+P požaduje jako komparátor navíc režim gemcitabin + paklitaxel, přestože by podle navrhovaného indikačního omezení neměl být tento režim vhodnou terapií pro cílovou populaci, která je definovaná jako „pacient způsobilý k podstoupení chemoterapie obsahující platinu (cis/karboplatinu)“. V kontextu kalkulací předložených ve správním řízení OPDIVO se společností MSD zdá být počet pacientů, kteří budou léčeni chemoterapií ve světě s imunoterapií, silně nadhodnocený (první rok úhrady kombinace EV+P 138, druhý rok úhrady pak 88 pacientů), a neodpovídající realitě. Společnost MSD se domnívá, že počet pacientů léčených chemoterapií bude v klinické praxi nižší při získání úhrady kombinace EV+P, která prokázala dosud nejvyšší účinnost v předmětné indikaci a linii léčby.

*Ústav předně uvádí, že společnost MSD není účastníkem předmětného správního řízení a není proto povinností Ústavu k jeho vyjádření přihlížet, pokud se nejedná o nový důkaz ve věci. V návaznosti na to tak Ústav zkoumal, zdali výše uvedené podání neobsahuje nový relevantní důkaz nebo novou stěžejní skutečnost podstatnou pro rozhodování Ústavu a došel k závěru, že neobsahuje.*

*K volbě komparátorů v předmětném řízení Ústav uvádí, že vychází z expertního dotazníku předloženého žadatelem v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl325510/2024). Výsledky expertního dotazování jsou shrnuty ve veřejné verzi strukturovaného podání na str. 20 v tabulce B-1, přičemž u cílové skupiny pacientů byly jako obvyklé v klinické praxi identifikovány režimy gemcitabin + cisplatin: u 45 % pacientů, gemcitabin + karboplatina: u 40 % pacientů a gemcitabin + paklitaxel: u 10 % pacientů. Rozdíl oproti řízení s LP OPDIVO (SUKLS238298/2024) Ústav spatřuje v tom, že pro LP OPDIVO bylo žádáno o úhradu v kombinaci nivolumab + cisplatin + gemcitabin, tzn. cisplatin je*

nedílnou součástí toho režimu, který je tak vhodný pouze pro pacienty „cisplatin eligible“ (viz ESMO guidelines). Naproti tomu kombinace předmětného LP PADCEV (enfortumab vedotinu) s pembrolizumabem je použitelná jak u pacientů „cisplatin eligible“, tak i u pacientů „cisplatin ineligible“. Ústav si je vědom skutečnosti, že dle navrhovaných podmínek úhrady LP PADCEV jsou cílovou skupinou pacientů „pacienti způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu“, nicméně to neznamená, že takoví pacienti vždy musí být léčeni režimem založeným na platině, jsou-li k dispozici i jiné varianty léčby. Z expertního dotazníku je zřejmé, že u cílové skupiny pacientů v klinické praxi „způsobilých k podstoupení chemoterapie obsahující platinu“ je v části případů (10 % podíl pacientů dle expertního dotazníku) volen režim gemcitabin + paklitaxel; důvodem mohou být např. preference pacienta. Vzhledem k tomu Ústav trvá na svém vyhodnocení kombinace gemcitabin + paklitaxel jako dalšího relevantního komparátoru v předmětném správním řízení. Co se týče odhadu počtu pacientů léčených chemoterapií ve světě s imunoterapií, Ústav při stanovení penetrace vycházel z expertního odhadu. Navíc je třeba vzít v úvahu, že oproti správnému řízení s LP OPDIVO je v tomto správním řízení komparátorem rovněž kombinace gemcitabin + paklitaxel, jak je vysvětleno již výše.

**Dne 10. 4. 2025** Ústav vydal pod č. j. sukl127464/2025 první hodnotící zprávu (1HZ), ve které navrhl stanovit vysoce inovativním léčivým přípravkům PADCEV na dobu 3 let výši a podmínky první dočasné úhrady. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl127466/2025 ze dne 10. 4. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

**Dne 24. 4. 2025** Ústav pod č. j. sukl151628/2025 obdržel nesouhlasné vyjádření účastníka Svaz k dopadu na rozpočet. Účastník Svaz provedl vlastní analýzu akceptovatelnosti dopadu na rozpočet, ve kterém dospěl k závěru, že Ústavem hodnocený dopad do rozpočtu v základním scénáři by při zohlednění svazového podílu nákladů na hodnocenou intervenci představoval masivní potenciál násobného navýšení dosavadních celkových nákladů v horizontu pěti let.

Ústav posoudil vyjádření účastníka Svazu, že Ústavem odhadovaný dopad na rozpočet uvedený v 1HZ považuje za vysoký a je v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, a předně uvádí, že v souladu s rozhodnutím MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, Ústav od 1. 10. 2020 vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložena vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami (blíže viz také <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uhrady-leciv/aktuality-pro-ucastniky/informace-k-prubehu-individualniho-spravniho-rizeni-o-uhrade-lp-pzlu-po-vydani-hodnotici-zpravy-vcetne-postupu-pri-predkladani-smluv-ovlivnujicich-nakladovou-efektivitu-a-dopad-na-rozpocet/>).

Ústav s ohledem na předložené údaje a argumenty považuje vyjádření účastníka Svazu za odůvodněné, neboť je podloženo konkrétními a relevantními úvahami. Ve svém vyjádření Svaz uvedl predikci nákladů Svazu na centrové léky hrazené v terapii nádorů močového měchýře v hodnoceném období (48 až 81 mil. Kč v následujících pěti letech). Tato predikce byla následně ze strany Svazu porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaným v 1. HZ. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 44 % podíl pojištěnců Svazu. Účastník Svaz na základě uvedeného srovnání konstatuje navýšení nákladů na 298 až 454 % (pozn. Ústavu: tj. o 198 až 354 %) v prvních pěti letech. Účastník Svaz uvedl, že s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění považuje dopad za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav proto na základě vyjádření účastníka Svazu konstatuje, že zařazení přípravku LP PADCEV do systému úhrad s výší dopadu na rozpočet uvedenou v 1HZ by představovalo pro účastníka Svaz takové navýšení plánovaných výdajů

*v horizontu pěti let, které by mohlo ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění, a bylo by tak v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.*

*Nicméně při zohlednění podílu pacientů léčených režimem nivolumab + gemcitabin + cisplatina a chemoterapií založené na platinovém derivátu následovanou udržovací léčbou avelumabem, kterým byla nově přiznána úhrada, lze očekávat dopad na rozpočet nižší. Platnost vyjádření účastníka Svaz nelze automaticky přenést i na novou výši dopadu. Ústav proto již vyjádření účastníka Svaz nepovažuje za relevantní.*

**Dne 24. 4. 2025** Ústav pod č. j. sukl153296/2025 obdržel vyjádření účastníka VZP, který nepovažuje výsledný dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem. Účastník VZP přistoupil k vlastní analýze akceptovatelnosti dopadu na rozpočet na základě interních dat. Z této analýzy vyplývá, že vstupem LP PADCEV v kombinaci s pembrolizumabem do systému úhrad dojde k 2,9násobnému – 3,8násobnému navýšení nákladů v prvních pěti letech. Účastník VZP zároveň sděluje, že zahájil jednání se žadatelem.

*Ústav posoudil vyjádření účastníka VZP, že Ústavem odhadovaný dopad na rozpočet považuje za vysoký a je v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, a předně uvádí, že v souladu s rozhodnutím MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, Ústav od 1. 10. 2020 vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložena vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami (blíže viz také <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uh rady-leciv/aktuality-pro-ucastniky/informace-k-prubehu-individualniho-spravniho-rizeni-o-uh rade-lp-pzlu-po-vydani-hodnotici-zpravy-vcetne-postupu-pri-predkladani-smluv-ovlivnujicich-nakladovou-efektivitu-a-dopad-na-rozpocet/>).*

*Ústav s ohledem na předložené údaje a argumenty považuje vyjádření účastníka VZP k dopadu uvedenému v 1. hodnotící zprávě za odůvodněné, neboť je podloženo konkrétními a relevantními úvahami. Ve svém vyjádření VZP uvedla predikci nákladů VZP na centrové léky hrazené v terapii nádorů močového měchýře v hodnoceném období (102 až 179 mil. Kč v následujících pěti letech). Tato predikce byla následně ze strany VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaným v 1. HZ. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Účastník VZP na základě uvedeného srovnání konstatuje navýšení nákladů o 190 až 281 % v prvních pěti letech. Účastník VZP uvedl, že s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění považuje dopad za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.*

*Ústav proto na základě vyjádření účastníka VZP konstatuje, že zařazení přípravku LP PADCEV do systému úhrad s výši dopadu na rozpočet uvedenou v 1HZ by představovalo pro účastníka VZP takové navýšení plánovaných výdajů v horizontu pěti let, které by mohlo ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění, a bylo by tak v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.*

*Nicméně při zohlednění podílu pacientů léčených režimem nivolumab + gemcitabin + cisplatina a chemoterapií založené na platinovém derivátu následovanou udržovací léčbou avelumabem, kterým byla nově přiznána úhrada, lze očekávat dopad na rozpočet nižší. Platnost vyjádření účastníka VZP nelze automaticky přenést i na novou výši dopadu. Ústav proto již vyjádření účastníka VZP nepovažuje za relevantní.*

**Dne 27. 4. 2025** Ústav pod č. j. sukl157881/2025 obdržel žádost účastníka Astellas o přerušení předmětného správního řízení na 60 dní nebo do doby doručení výsledku jednání se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 28. 4. 2025** Ústav usnesením č. j. sukl158445/2025 předmětné správní řízení dle požadavku účastníka Astellas přerušil do 3. 7. 2025.

**Dne 1. 7. 2025** Ústav obdržel pod č. j. sukl260960/2025, sukl261137/2025 a sukl261133/2025 reakci žadatele na hodnotící zprávu ze dne 10. 4. 2025, ve které žádá o pokračování v předmětném správním řízení, zhodnocení dodaných podkladů a vydání další hodnotící zprávy. Část podání byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství.

*Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.*

**Dne 8. 7. 2025** Ústav pod č. j. sukl271527/2025 podání žadatele, ve kterém k prokázání statusu VILP posuzovaných přípravků doplňuje procentuální vyčíslení střední doby přežití.

*Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Posouzení inovativnosti“.*

**Dne 28. 8. 2025** Ústav pod č. j. sukl344863/2025 obdržel podání společnosti MSD, která není účastníkem řízení. Společnost MSD se vyjadřuje k aktualizovaným farmakoekonomickým analýzám předložených žadatelem. V rámci analýzy dopadu na rozpočet uvažoval žadatel ve světě bez hodnocené intervence (tedy bez kombinace EV+P) velmi nízké podíly nivolumabu, což považuje společnost MSD za nesprávné a dodává, že nivolumab má již v předmětné indikaci stanovenou trvalou úhradu. Lze tedy odůvodněně předpokládat, že ve světě bez kombinace EV+P bude většina pacientů léčena nivolumabem, nikoli chemoterapií. Společnost MSD se domnívá, že díky výše uvedenému tak vstupují do analýzy dopadu na rozpočet neadekvátně nízké náklady ve scénáři bez hodnocené intervence a prezentovaný výsledek analýzy dopadu na rozpočet je tak významně vyšší, než bude skutečný. Toto umocňuje ještě skutečnost, že v analýze byly zahrnuty pouze farmaceutické náklady. Dále, ani v alternativním scénáři nebyly zohledněny náklady na udržovací léčbu avelumabem, u pacientů, kteří dosáhli alespoň stabilizace onemocnění po léčbě platinovou chemoterapií (dočasná úhrada).

*K tomu Ústav uvádí, že podání společnosti MSD zohlednil v části „Analýza dopadu na rozpočet“.*

**Dne 24. 9. 2025** Ústav vyzval žadatele k součinnosti poskytování informací spočívající v doplnění klinických i farmakoekonomických podkladů a usnesením č. j. sukl385314/2025 mu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení daného usnesení.

**Dne 30. 9. 2025** obdržel Ústav pod č. j. sukl394628/2025 žádost účastníka Astellas o prodloužení lhůty k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě k součinnosti, a to o 14 dní. Důvodem je časová náročnost vypracování odpovědi na předmětnou výzvu k součinnosti. V případě, že požadované analýzy budou dokončeny dříve, než tato lhůta uplyne, účastník Astellas podklady do spisu předmětného správního řízení vloží bezodkladně.

**Dne 30. 9. 2025** Ústav usnesením č. j. sukl395124/2025 prodloužil dle požadavku účastníka Astellas lhůtu k součinnosti do 19. 10. 2025.

**Dne 7. 10. 2025** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl407483/2025.

**Dne 20. 10. 2025** Ústav pod č. j. sukl431416/2025, sukl429810/2025, sukl431422/2025 a sukl431400/2025 obdržel odpověď žadatele na jednotlivé body výzvy k součinnosti poskytování informací a aktualizované farmakoekonomické výsledky (analýza dopadu na rozpočet) v souladu s požadavky Ústavu. Část odpovědi byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství.

*Ústav vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.*

**Dne 22. 1. 2026** Ústav vydal pod č. j. sukl33585/2026 druhou hodnotící zprávu (2HZ) a ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl33591/2026 ze dne 22. 1. 2026. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

**Dne 29. 1. 2026** obdržel Ústav pod č. j. sukl44868/2026 podání účastníka Astellas, který ohledem na zahájení jednání se zdravotními pojišťovnami o nákladech na léčivé přípravky PADCEV požádal o přerušování předmětného správního řízení na dobu 63 dní nebo do doby předložení smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 30. 1. 2026** Ústav usnesením č. j. sukl46702/2026 předmětné správní řízení dle požadavku účastníka Astellas přerušil do doby předložení uzavřených smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami, nejpozději do dne 7. 4. 2026.

**Dne 5. 2. 2026** Ústav pod č. j. sukl58861/2026 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém se vyjadřuje k 2HZ:

#### 1. Počet pacientů

Účastník VZP spatřuje určitou míru nejistoty ohledně skutečnosti, že ve 2HZ je predikováno, že terapie LP PADCEV v kombinaci s pembrolizumabem bude indikována pro 113–118 pacientů ročně na systém, aniž by došlo k jakékoli úvaze nad počtem pacientů oproti 1HZ. Skutečnost, že nedochází k úpravě počtu pacientů, vyvolává určitou míru nejistoty, zejména s ohledem na to, že mezitím byla v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS238298/2024 od 1. 8. 2025 stanovena trvalá úhrada pro kombinační režim nivolumab + gemcitabin + cisplatina v první linii léčby uroteliálního karcinomu. V nepředmětném správním řízení sp. zn. SUKLS238298/2024 vedeném s LP OPDIVO Ústav akceptoval, že celkový počet pacientů vhodných k léčbě v 1. linii uroteliálního karcinomu činí 200 pacientů ročně na systém, z toho 170 pacientů má být každoročně indikováno k terapii kombinací nivolumab + gemcitabin + cisplatina. Naproti tomu ve 2HZ k LP PADCEV Ústav akceptoval odhad cílové populace ve výši 250 pacientů ročně, a to na základě dat ÚZIS ČR a expertního odhadu. Při zohlednění předpokládané penetrace pak model počítá s 113 až 188 pacienty zahajujícími léčbu LP PADCEV v průběhu prvních pěti let. Účastník VZP považuje za nezbytné upozornit, že uvedené odhady velikosti cílové populace nejsou vzájemně konzistentní. Rozdílné předpoklady mezi jednotlivými správními řízeními a jejich nepromítnutí do aktuální predikce mohou vést k diskrepanci v celkovém počtu pacientů léčených v první linii uroteliálního karcinomu napříč jednotlivými hrazenými léčebnými režimy. Tyto rozdíly mohou mít u vysoce nákladných terapií zásadní dopad na vynakládané finanční zdroje z veřejného zdravotního pojištění.

*K tomu Ústav uvádí, že ve správním řízení pro LP OPDIVO (SUKLS238298/2024) byla velikost cílové populace odhadnuta na základě dat VZP získaných v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS53400/2023 (LP BAVENCIO) na 200 pacientů. V předmětném správním řízení vychází odhad cílové skupiny z Advisory Boardu ze dne 14. 10. 2024 (předložený v rámci obchodního tajemství), Ústav má tedy za to, že se jedná o aktuálnější odhad validovaný daty o incidenci uroteliálního karcinomu dle ÚZIS. V aktualizované analýze žadatel ve světě bez intervence uvažoval podíl cisplatin-eligible pacientů ve výši 54,4 % dle studie EV-302, což odpovídá přibližně 136 pacientů. U této skupiny pacientů uvažoval žadatel podíl pacientů léčených NIVO+GEM+CIS jako 85 % (116 pacientů), což je v souladu se správním řízením sp. zn. SUKLS238298/2024.*

#### 2. Dopad na rozpočet

Účastník VZP uvádí, že nesouhlasí se závěrem hodnocení dopadu na rozpočet a s tvrzením, že výsledný dopad na rozpočet lze považovat za souladný s veřejným zájmem. Na základě interních dat účastník VZP provedl analýzu navýšení nákladů ve vztahu k nákladům na centrové léčivé přípravky určené k terapii nádorů močového měchýře (dg. C67 – Zhoubný novotvar močového měchýře dle MKN-10).

Po provedení analýzy za roky 2021–2025 byla kalkulována predikce nákladů na hodnocené období 5 let, která byla porovnána s náklady na hodnocenou intervenci prezentovanými (60 % podíl pojištěnců). Hodnocená intervence přináší navýšení nákladů systému veřejného zdravotního pojištění ve výši 133,0 mil. Kč – 328,1 mil. Kč v pěti letech, kdy vstupem LP PADCEV v kombinaci s pembrolizumabem do systému úhrad dojde k 118–228 % navýšení nákladů v prvních pěti letech.

*Ústav posoudil vyjádření účastníka VZP, že Ústavem odhadovaný dopad na rozpočet považuje za vysoký a je v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, a předně uvádí, že v souladu s rozhodnutím MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, Ústav od 1. 10. 2020 vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložena vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami (blíže viz také <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uhrady-leciv/aktuality-pro-ucastniky/informace-k-prubehu-individualniho-spravniho-rizeni-o-uhrade-lp-pzlu-po-vydani-hodnotici-zpravy-vcetne-postupu-pri-predkladani-smluv-ovlivnujicich-nakladovou-efektivitu-a-dopad-na-rozpocet/>).*

*Ústav s ohledem na předložené údaje a argumenty považuje vyjádření účastníka VZP k dopadu uvedenému v 2. hodnotící zprávě za odůvodněné, neboť je podloženo konkrétními a relevantními úvahami. Ve svém vyjádření VZP uvedla predikci nákladů VZP na centrové léky hrazené v terapii nádorů močového měchýře v hodnoceném období (112 až 144 mil. Kč v následujících pěti letech). Tato predikce byla následně ze strany VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaným v 2. HZ. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Účastník VZP na základě uvedeného srovnání konstatuje navýšení nákladů o 118–228 % v prvních pěti letech. Účastník VZP uvedl, že s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění považuje dopad za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.*

*Ústav proto na základě vyjádření účastníka VZP konstatuje, že zařazení přípravku LP PADCEV do systému úhrad s výší dopadu na rozpočet uvedenou v 2. hodnotící zprávě by představovalo pro účastníka VZP takové navýšení plánovaných výdajů v horizontu pěti let, které by mohlo ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění, a bylo by tak v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.*

*Vzhledem k uzavření smluv mezi žadatelem a účastníkem VZP (doložení smlouvy žadatelem dne 15. 6. 2026, č. j. suk199203/2026) však není předmětné vyjádření v současné době již relevantní a lze považovat dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem.*

### 3. Nejistoty v analýze dopadu na rozpočet

Účastník VZP upozorňuje na významnou nejistotu v kalkulaci analýzy dopadu na rozpočet, a to zejména ve vztahu k reálným nákladům na LP PADCEV, které by zavedení hodnocené intervence do klinické praxe přineslo. V předloženém scénáři dopadu na rozpočet nejsou zohledněny skutečné náklady na komparátory LP OPDIVO a LP BAVENCIO. Tato skutečnost snižuje vypovídací hodnotu výsledků dopadu na rozpočet z pohledu plátců. Účastník VZP dále poukazuje na to, že sám Ústav konstatuje metodickou nepřijatelnost tohoto scénáře, když uvádí, že na jeho základě nelze uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění a dále nesouhlasí s postupem Ústavu, kdy není v žádném dokumentu uvedena konkrétní výše celkových nákladů na předmětný léčivý přípravek. Absence konkrétních číselných hodnot v prezentovaných scénářích vede k nejasnostem v interpretaci dat – je nezbytné uvést jasné scénáře rozhodné pro zhodnocení dopadu na rozpočet.

Zároveň účastník VZP sdělil, že se žadatelem probíhají společná jednání, o jejichž výsledku bude Ústav neprodleně informovat.

*K tomu Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že mezi účastníkem VZP a žadatelem došlo k uzavření smlouvy o limitaci nákladů na léčbu předmětným přípravkem, lze považovat výše uvedenou námitku účastníka VZP za bezpředmětnou.*

**Dne 1. 4. 2026** obdržel Ústav pod č. j. sukl132896/2026 podání účastníka VZP s informací o probíhajících jednání se žadatelem a žádostí o stanovení lhůty k provedení tohoto úkonu v délce 30 dnů.

**Dne 14. 4. 2026** Ústav vydal pod č. j. sukl142217/2026 sdělení o poskytnutí lhůty k doložení skutečnosti, konkrétně k předložení smluv mezi žadatelem a účastníkem VZP zajišťující soulad dopadu na rozpočet s veřejným zájmem.

**Dne 14. 4. 2026** Ústav vyrozuměl účastníky řízení o pokračování řízení ode dne 8. 4. 2026, č. j. sukl141249/2026.

**Dne 14. 5. 2026** obdržel Ústav vyjádření účastníka VZP, č. j. sukl169221/2026, ve kterém informuje, že se žadatelem finalizuje smluvní ujednání související s limitací nákladů na léčbu a žádá tak o prodloužení lhůty k provedení tohoto úkonu o 30 dnů.

**Dne 15. 5. 2026** Ústav vydal pod č. j. sukl170159/2026 další sdělení o poskytnutí lhůty k předložení smluv mezi žadatelem a účastníkem VZP zajišťující soulad dopadu na rozpočet s veřejným zájmem.

**Dne 15. 6. 2026** obdržel Ústav pod č. j. sukl199203/2026 (veřejná verze) a pod č. j. sukl199650/2026 (v režimu obchodního tajemství) podání účastníka Astellas obsahující smlouvy uzavřené mezi ním a účastníkem VZP i Svaz, včetně odkazů na Registr smluv, kde jsou tyto smlouvy, resp. dodatky zveřejněny.

**Dne 15. 6. 2026** obdržel Ústav pod č. j. sukl199536/2026 podání účastníka VZP, který uvádí, že se žadatelem uzavřel smluvní ujednání snižující náklady na léčbu předmětným léčivým přípravkem.

*K tomu Ústav uvádí, že vzal podání žadatele a účastníka VZP na vědomí a přistoupil k vydání třetí hodnotící zprávy (3HZ).*

**Dne 17. 6. 2026** Ústav vydal 3HZ, č. j. sukl201628/2026, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl201637/2026 ze dne 17. 6. 2026. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

**Dne 18. 6. 2026** Ústav pod č. j. sukl202656/2026 podání žadatele, pod č. j. sukl203196/2026 podání účastníka Svaz a pod č. j. sukl203200/2026 podání účastníka VZP, ve kterých se vzdávají svého práva na vyjádření se ke 3HZ.

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

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

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [30. 4. 2025]. Dostupné z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/).
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Novotvary 2019-2021 ČR. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
3. Jones, R. J. *et al.* Systemic anticancer therapy for urothelial carcinoma: UK oncologists' perspective. *Br. J. Cancer* **130**, 897–907 (2024).
4. Powles, T. *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann. Oncol.* **35**, 485–490 (2024).

5. Powles, T. *et al.* Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N. Engl. J. Med.* **390**, 875–888 (2024).
6. Český statistický úřad. Obyvatelstvo. Úmrtnostní tabulky. <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=statistiky&katalog=32592>.
7. Modrá kniha České onkologické společnosti. 1. 3. 2026. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Bladder Cancer. Version 1.2026 - March 16, 2026. Dostupné z: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf).
9. The European Association of Urology (EAU) Guidelines Panel for Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2026. Dostupné na: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026.pdf>.
10. Dohoda České onkologické společnosti ČLS JEP s VZP ČR na postupu při posuzování podmínek úhrady vybraných léčivých přípravků (LP). Dostupné z: <https://www.linkos.cz/ceska-onkologicka-spolecnost-clsjep/spoluprace-cos/dohody-s-platci-pece/dohoda-ceske-onkologicke-spolecnosti-clsjep-s-vzp-cr-na-postupu-pri-posuzovani/>.
11. Necchi, A. *et al.* Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Genitourin. Cancer* **15**, 23-30.e2 (2017).
12. Pourrahmat, M.-M. *et al.* Health state utility values by cancer stage: a systematic literature review. *Eur. J. Health Econ.* **22**, 1275–1288 (2021).
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. [14. 1. 2025]. Dostupné z: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/).
14. Grande E, Arranz JÁ, De Santis M, Bamias A, Kikuchi E, Del Muro XG, et al. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* leden 2024;25(1):29–45.
15. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Ullén A, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. červenec 2023;41(19):3486–92.
16. Rosenberg JE, Petrylak DP, Flaig T, Hoimes CJ, Gupta S, O'Donnell PH, et al. 1968P Study EV-103 dose escalation/cohort A (DE/A): 5y follow-up of first-line (1L) enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in cisplatin (CIS)-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Ann Oncol.* září 2024;35:S1139–40.
17. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP OPDIVO vedeném pod sp. zn. SUKLS238298/2024 ze dne 30. 6. 2025, které nabylo právní moci dne 7. 7. 2025.
18. Van Der Heijden, M. S. *et al.* Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* **389**, 1778–1789 (2023).
19. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP BAVENCIO vedeném pod sp. zn. SUKLS314655/2024 ze dne 29. 9. 2025, které nabylo právní moci dne 6. 10. 2025.
20. Cenové reference a podklady pro stanovení úhrady vložené do spisu dne 7. 10. 2025 pod č. j. sukl407483/2025.

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

## **HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU**

### **Charakteristika léčivého přípravku**

Enfortumab vedotin je humanizovaná monoklonální protilátka cílená na extracelulární adhezivní protein nektin-4, konjugovaná s monometyl auristatinem E (MMAE). Po navázání na nektin-4, který se vyskytuje na povrchu

uroteliálních rakovinných buněk, je celý komplex pohlcen do nitra buňky, kde dochází k uvolnění MMAE. MMAE narušuje buněčné mikrotubuly, tím blokuje dělení buňky a navozuje apoptózu.<sup>1</sup>

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

V tomto správním řízení je požadováno stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku (VILP) PADCEV v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1), kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu.

Navržená indikace odpovídá registrované indikaci léčivého přípravku PADCEV dle SmPC.<sup>1</sup>

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

#### **Charakteristika onemocnění**

Karcinom močového měchýře je druhým nejčastějším maligním nádorem urogenitálního traktu a desátým nejčastějším karcinomem celosvětově. Incidence onemocnění stoupá s věkem s nejvyšším výskytem po 60. roce. Častěji postihuje muže než ženy (3:1). V roce 2021 byla incidence nádorů močového měchýře v České republice u mužů 33/100 000 a u žen 11/100 000; mortalita byla u mužů 12/100 000 a u žen 4/100 000.<sup>2</sup>

Převážná většina nádorů močového měchýře je epitelálního původu a vychází z uroteliální výstelky močového měchýře (přes 90 % případů). Méně častými typy zhoubných nádorů postihujících sliznici močového měchýře jsou spinocelulární karcinomy (6-8 %) a adenokarcinomy (2 %). Z hlediska rozsahu lze karcinomy močového měchýře rozlišit na neinvazivní nádory, postihující jen sliznici a neprorůstající do hlubších vrstev stěny močového měchýře (75 %). Druhou skupinu se závažnějším průběhem pak představují zhoubné nádory prorůstající do hlubších struktur močového měchýře (invazivní).<sup>3,4</sup>

Přežití u metastatické formy onemocnění se pohybuje od 12–15 měsíců s kombinovanou chemoterapií na bázi cisplatinu, ale pouze 3–6 měsíců, pokud se neléčí. U pacientů, kteří nejsou vhodní pro cisplatinu, představují režimy na bázi karboplatiny alternativní možnost léčby, ale mají nižší léčebnou odpověď a kratší celkové přežití (9 měsíců) ve srovnání s režimy na bázi cisplatinu. S příchodem cílené imunoterapie se přežití výrazně změnilo, celkové přežití se nyní blíží 2 letům.<sup>4</sup>

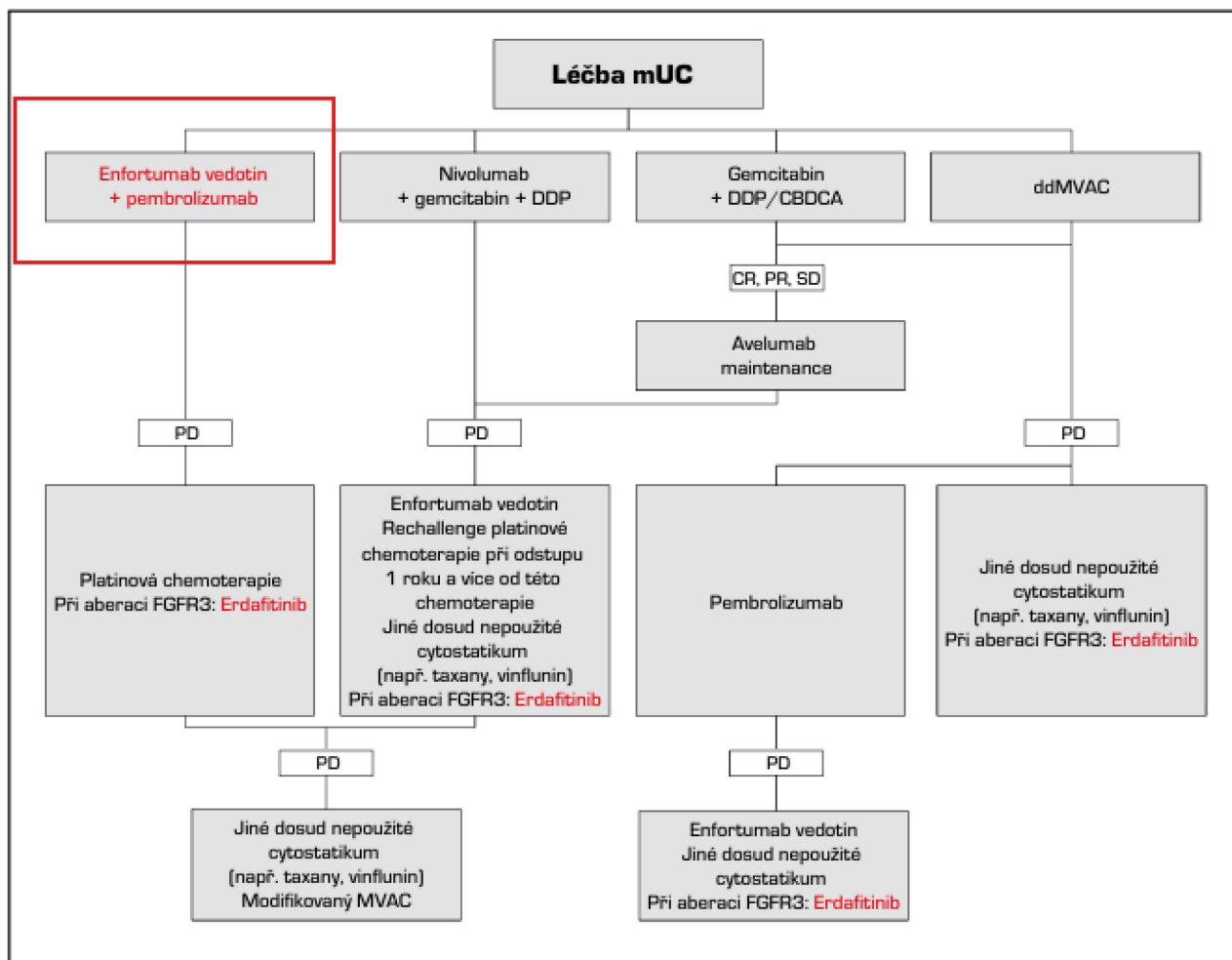
Medián celkového přežití u dosud neléčených pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem byl v registrační studii EV-302<sup>5</sup> v rameni chemoterapie 16,1 měsíců, s mediánem věku 69 let.

S ohledem na předpokládanou délku života v 69. roce života (14,19 let u mužů a 17,45 let u žen<sup>6</sup>) lze pokročilý uroteliální karcinom v první linii léčby považovat za vysoce závažné onemocnění dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 %.

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

i) Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS) 2026<sup>7</sup>

V Modré knize je **enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem** doporučen **v první linii léčby** metastatického onemocnění či lokálně pokročilého inoperabilního onemocnění (mUC) pro většinu pacientů bez ohledu na vhodnost pro léčbu cisplatinou. Tento režim dosahuje nejvyššího podílu kompletních a parciálních remisí, nejdelšího mediánu přežití bez progresu a podobného mediánu celkového přežití ve srovnání s jinými režimy. Použití je omezeno přítomností kontraindikací, například jako jsou klinické faktory zahrnuté ve skóre EVITA (např. neuropatie  $\geq$  stupně 2, těžká hyperglykémie, GFR  $\leq$  45 ml/min, ECOG  $\geq$  2, retino či keratopatie).

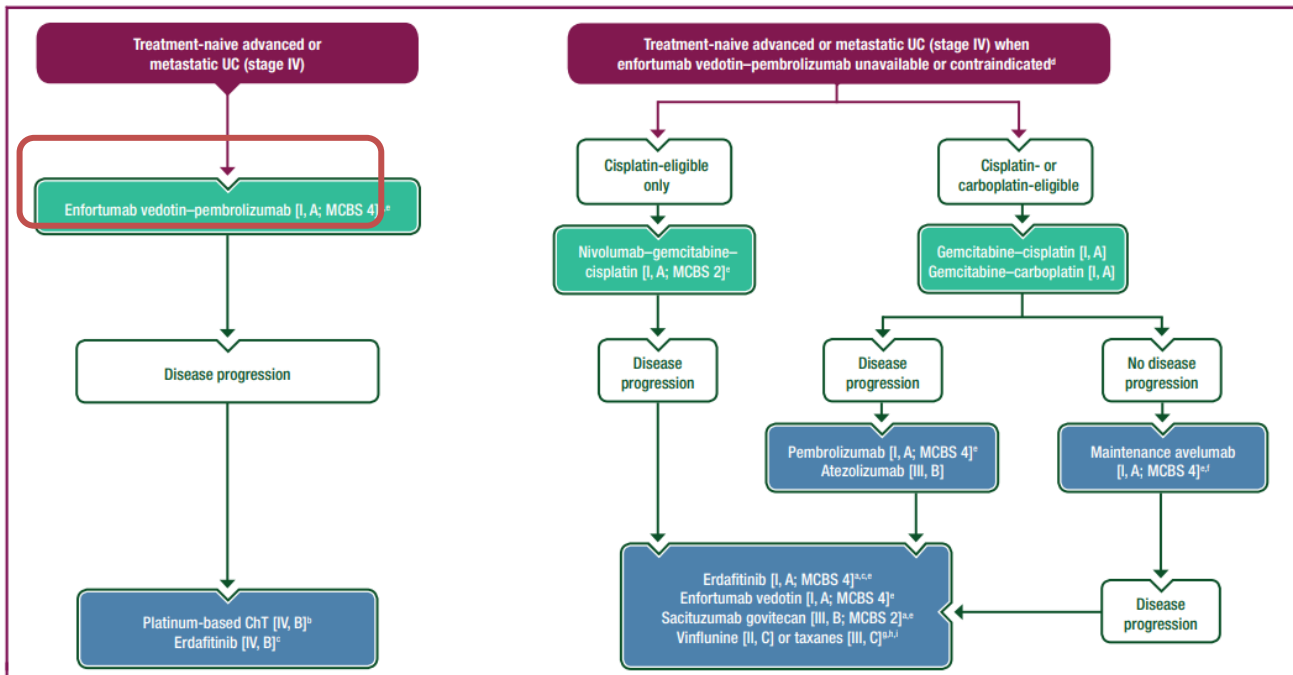


Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2026 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

Obrázek 1. Algoritmus léčby metastatického uroteliálního karcinomu dle Modré knihy; DDP = cisplatina, CBDCA = karboplatina

ii) European Society for Medical Oncology (ESMO), Powles et al. 2024 guideline interim update<sup>4</sup>

Na základě výsledků studie EV-302 je kombinace **enfortumab vedotin + pembrolizumab** novým standardem terapie uroteliálního karcinomu **v první linii** [I, A; MCBS 4].



**Figure 1. Management of patients with metastatic urothelial carcinoma.**

Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or treatment modalities; white: other aspects of management. ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; UC, urothelial carcinoma.

<sup>a</sup>FDA approved; not EMA approved.

<sup>b</sup>Rechallenge with single-agent ICI is not encouraged without further evidence [V, D].

<sup>c</sup>In tumours with selected *FGFR* DNA fusions and mutations.

<sup>d</sup>Enfortumab vedotin-pembrolizumab is preferred over platinum-based ChT irrespective of platinum eligibility.

<sup>e</sup>ESMO-MCBS v1.1<sup>10</sup> was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

<sup>f</sup>This should be assessed within 10 weeks of completion of ChT.

<sup>g</sup>Rechallenge with platinum-based ChT may be considered if progression occurred 12 months after the end of previous platinum-based ChT or 12 months after the end of previous platinum-based ChT and maintenance avelumab.

<sup>h</sup>Platinum doublets to be considered if the treatment-free interval from the last platinum-based ChT is >1 year.

<sup>i</sup>To be considered when other therapies are not available.

Obrázek 2. Algoritmus léčby metastatického uroteliálního karcinomu dle ESMO

iii) National Comprehensive Cancer Network (NCCN), verze 1.2026<sup>8</sup>

Dle NCCN je kombinaci **enfortumab vedotin + pembrolizumab** jediným preferovaným režimem v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického uroteliálního karcinomu stádia IV. Mezi preferované režimy patří také v liniích následných (nebyl-li použit v 1. linii).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY<sup>a</sup>

First-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)		
<p><b>Preferred</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfortumab vedotin-ejfv<sup>13,14</sup> + Pembrolizumab (category 1)</li> </ul>	<p><b>Other recommended</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cisplatin/Gemcitabine<sup>4</sup> (category 1) followed by Avelumab maintenance therapy (category 1)<sup>c,15</sup></li> <li>Cisplatin/Gemcitabine + Nivolumab (category 1) followed by Nivolumab maintenance therapy<sup>16</sup> (category 1)</li> <li>DDMVAC with growth factor support<sup>2,11</sup> (category 1) followed by Avelumab maintenance therapy (category 1)<sup>c,15</sup></li> </ul>	<p><b>Useful in certain circumstances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Carboplatin/Gemcitabine<sup>17</sup> followed by Avelumab maintenance therapy (category 1)<sup>c,15</sup></li> <li>Pembrolizumab (for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy)<sup>18</sup></li> <li>Atezolizumab<sup>19</sup> (only for patients whose tumors express PD-L1<sup>d</sup> or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) (category 2B)</li> </ul>

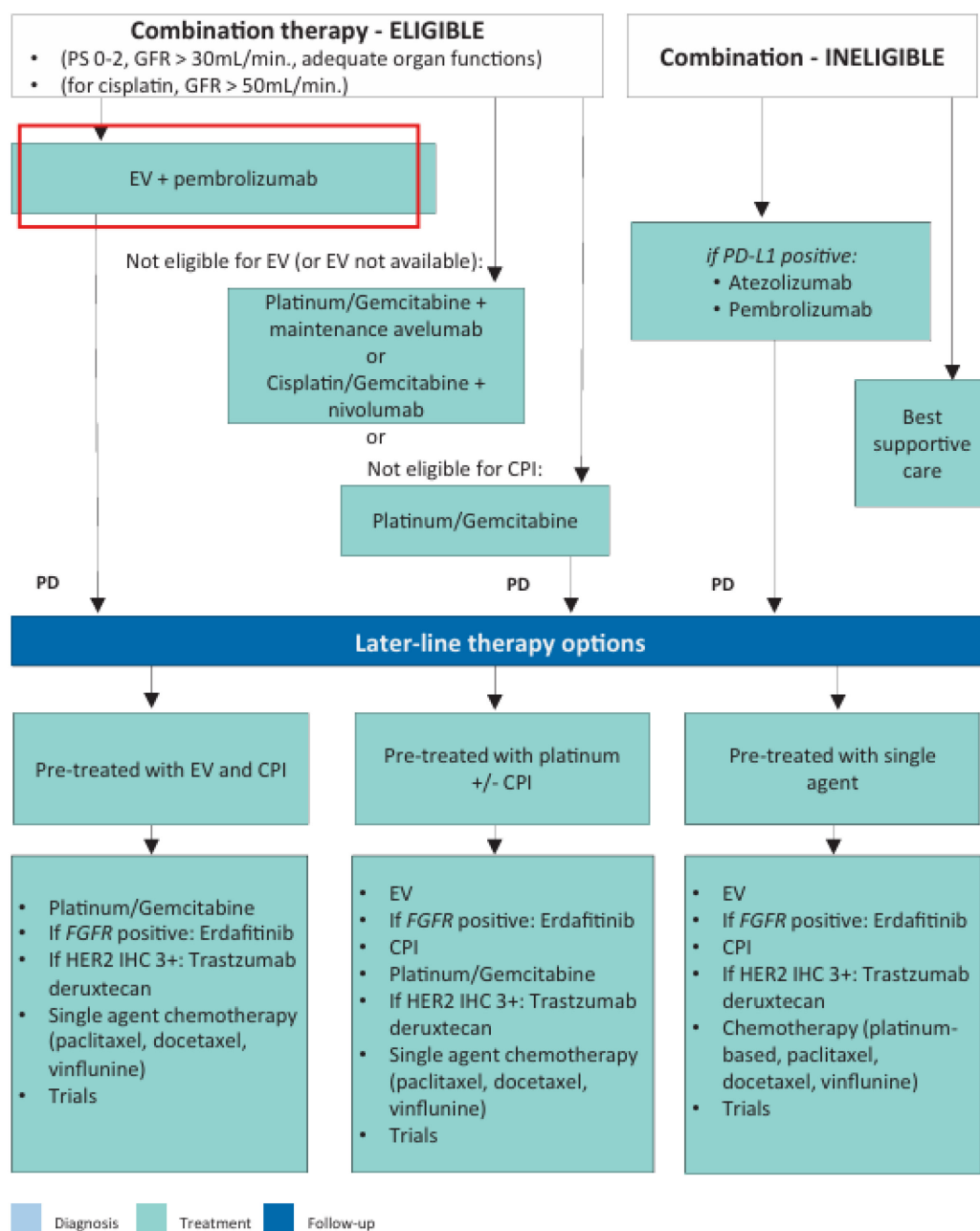
- Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs has different dosing and administration instructions compared to atezolizumab for IV infusion.
- Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV Nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.
- Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph subcutaneous injection may be substituted for IV Pembrolizumab. Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph has different dosing and administration instructions compared to IV Pembrolizumab.

Obrázek 3. Algoritmus léčby lokálně pokročilého nebo metastatického uroteliálního karcinomu v první linii dle NCCN

iv) The European Association of Urology (EAU) 2026 guidelines<sup>9</sup>

Dle EAU je **enfortumab vedotin + pembrolizumab** doporučován v první linii léčby metastatického uroteliálního karcinomu, i v liniích následných.

Figure 9.2: Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer



CPI = checkpoint inhibitor; EV = enfortumab vedotin; *FGFR* = fibroblast growth factor receptor; GFR = glomerular filtration rate; HER = human epidermal growth factor receptor; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PD = programmed death; PS = performance status.

Obrázek 4. Algoritmus léčby metastatického uroteliálního karcinomu dle EAU.

#### Závěr:

Dle Modré knihy, ESMO, NCCN a EAU guidelines představuje enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem preferovaný terapeutický postup.

## Identifikace relevantních komparátorů

Dle českých i zahraničních doporučených postupů<sup>4,7-9</sup> je možným způsobem léčby u cílové skupiny pacientů použití chemoterapie, jako je gemcitabin + cisplatina/karboplatina, případně gemcitabin + paklitaxel, v kombinaci s nivolumabem nebo avelumabem.

Relevantními komparátory jsou tudíž **kombinované chemoterapeutické režimy na bázi platiny, event. paklitaxelu:**

- **gemcitabin + cisplatina**
- **gemcitabin + karboplatina**
- **gemcitabin + paklitaxel**

Gemcitabin je v dané indikaci hrazen dle indikačního omezení příslušných LP, cisplatina na základě SmPC (příslušné LP nemají stanoveny indikační omezení) a paklitaxel na základě Dohody ČOS s VZP, na postupu při posuzování podmínek úhrady vybraných léčivých přípravků<sup>10</sup>.

Karboplatina je dle expertního dotazníku hrazena z veřejného zdravotního pojištění (ačkoliv uvedená indikace není součástí SmPC předmětných přípravků; nemají stanovené indikační omezení).

Oproti 1.HZ Ústav stanovuje dále jako relevantní **komparátory:**

režim **nivolumab (LP OPDIVO) v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem**, pro který byla stanovena úhrada v rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP OPDIVO, sp. zn. SUKLS238298/2024<sup>17</sup>, a dále **chemoterapii založenou na platinovém derivátu následovanou udržovací léčbou avelumabem**; pro tento režim byla stanovena úhrada v rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP BAVENCIO, sp. zn. SUKLS314655/2024<sup>19</sup>.

## Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

### Komparativní účinnost a bezpečnost

#### **A) srovnání enfortumab vedotinu + pembrolizumabu s chemoterapií založenou na platinovém derivátu (gemcitabin + cisplatina, gemcitabin + karboplatina)**

Účinnost a bezpečnost léčivého přípravku PADCEV byla hodnocena v otevřené randomizované multicentrické studii fáze 3 EV-302, *Powles et al. 2024*<sup>5</sup>, do které byli zařazeni pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem bez předchozí léčby.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene s enfortumabem vedotinem (EV) v dávce 1,25 mg/kg podávané 1. a 8. den 21denního cyklu (podáváno do progresu, bez omezení max. počtem cyklů) v kombinaci s pembrolizumabem v dávce 200 mg podávané 1. den cyklu (podáváno do progresu, max. 35 cyklů) nebo do ramene s chemoterapií gemcitabinem + cisplatinou nebo karboplatinou (podáváno do progresu, max. 6 cyklů).

Randomizace byla stratifikována podle vhodnosti k terapii cisplatinou [vhodní pacienti (cisplatin-eligible) vs. nevhodní pacienti (cisplatin-ineligible)], PD-L1 exprese (vysoká vs. nízká) a přítomnosti jaterních metastáz (ano vs. ne).

30,4 % (135/444) pacientů v rameni chemoterapie obdrželo udržovací léčbu avelumabem.

Tabulka 1. Charakteristika pacientů ve studii EV-302

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Enfortumab Vedotin– Pembrolizumab (N= 442)	Chemotherapy (N= 444)
Median age (range) — yr	69 (37–87)	69 (22–91)
Age ≥75 yr — no. (%)	102 (23.1)	108 (24.3)
Sex — no. (%)		
Male	344 (77.8)	336 (75.7)
Female	98 (22.2)	108 (24.3)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	99 (22.4)	92 (20.7)
Black	3 (0.7)	7 (1.6)
White	308 (69.7)	290 (65.3)
Other‡	5 (1.1)	8 (1.8)
Unknown or not reported	27 (6.1)	47 (10.6)
Geographic region — no. (%)		
North America	103 (23.3)	85 (19.1)
Europe	172 (38.9)	197 (44.4)
Rest of the world	167 (37.8)	162 (36.5)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	223 (50.5)	215 (48.4)
1	204 (46.2)	216 (48.6)
2	15 (3.4)	11 (2.5)
Data missing	0	2 (0.5)
Body-mass index — no. (%)¶		
<25	206 (46.6)	185 (41.7)
25 to <30	144 (32.6)	155 (34.9)
≥30	89 (20.1)	101 (22.7)
Data missing	3 (0.7)	3 (0.7)
Creatinine clearance — no. (%)		
≥60 ml/min	249 (56.3)	257 (57.9)
<60 ml/min	193 (43.7)	187 (42.1)
No. of Bajorin risk factors — no. (%)**		
0	179 (40.5)	183 (41.2)
1	263 (59.5)	259 (58.3)
Data missing	0	2 (0.5)
H score of nectin-4 expression††		
No. of patients tested	394	406
Median score (range)	280 (0–300)	270 (0–300)
Disease status at randomization — no. (%)		
Locally advanced	21 (4.8)	24 (5.4)
Metastatic	421 (95.2)	420 (94.6)

**Table 1. (Continued.)**

Characteristic	Enfortumab Vedotin– Pembrolizumab (N=442)	Chemotherapy (N=444)
Primary site of origin of disease — no. (%)		
Upper tract	135 (30.5)	104 (23.4)
Lower tract	305 (69.0)	339 (76.4)
Unknown	2 (0.5)	1 (0.2)
Histologic type — no. (%)		
Urothelial carcinoma	379 (85.7)	373 (84.0)
Urothelial carcinoma, mixed types <sup>†‡</sup>	50 (11.3)	53 (11.9)
Variant urothelial carcinoma only	4 (0.9)	7 (1.6)
Unknown	9 (2.0)	11 (2.5)
Sites of metastasis — no. (%)		
Lymph node only	103 (23.3)	104 (23.4)
Visceral site	318 (71.9)	318 (71.6)
Bone	81 (18.3)	102 (23.0)
Liver	100 (22.6)	99 (22.3)
Lung	170 (38.5)	157 (35.4)
Cisplatin eligibility status — no. (%)		
Eligible	240 (54.3)	242 (54.5)
Ineligible	202 (45.7)	202 (45.5)
PD-L1 expression — no./total no. (%) <sup>§§</sup>		
High, CPS ≥10	254/438 (58.0)	254/439 (57.9)
Low, CPS <10	184/438 (42.0)	185/439 (42.1)

\* Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race or ethnic group was reported by the patient.

‡ This category comprises other ethnic groups (including American Indian or Alaska Native and Native Hawaiian or Other Pacific Islander) and multiple ethnic groups.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

¶ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

|| To convert the values for creatinine clearance to milliliters per second, multiply by 0.01667.

\*\* Bajorin risk factors include visceral metastases (metastases to the bone, lung, or liver) and an ECOG performance-status score of 3 or higher. Patients with an ECOG performance-status score of higher than 2 were not eligible for the trial.

†† Nectin-4 H scores were determined with the use of a validated Nectin-4 immunohistochemical assay performed at Q2 Solutions. H scores range from 0 to 300, with higher values indicating higher expression.

‡‡ This category included histologic types such as squamous, glandular, and micropapillary.

§§ Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression was assessed with the use of the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent Technologies). The combined positive score (CPS) is defined as the total number of programmed death ligand 1 (PD-L1)-staining cells (tumor and immune cells, lymphocytes, and macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100.

Primárními cílovými parametry studie bylo přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS), sekundární cílové parametry zahrnovaly celkovou odpověď (ORR) podle zaslepené nezávislé centrální revize dle RECIST v1.1, délku trvání odpovědi, dobu do progresu bolesti a bezpečnost.

Tabulka 2. Výsledky účinnosti ve studii EV-302 (medián follow-up 17,2 měsíců, cutoff date 8. 8. 2023)

Cílový parametr	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabin + platina n = 444
<b>Celkové přežití</b>		
Počet (%) pacientů s příhodami	133 (30,1)	226 (50,9)
Medián v měsících (95% CI) <sup>a</sup>	31,5 (25,4; –)	16,1 (13,9; 18,3)
Poměr rizik <sup>b</sup> (95% CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
Oboustranná p-hodnota <sup>c</sup>	< 0,00001	
<b>Přežití bez progresed</b>		
Počet (%) pacientů s příhodami	223 (50,5)	307 (69,1)
Medián v měsících (95% CI) <sup>a</sup>	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Poměr rizik <sup>b</sup> (95% CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
Oboustranná p-hodnota <sup>c</sup>	< 0,00001	
<b>Míra objektivní odpovědi [kompletní odpověď (CR) + částečná odpověď (PR)]<sup>d,f</sup></b>		
Potvrzená míra objektivní odpovědi [ORR] (%) (95% CI) <sup>e</sup>	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Oboustranná p-hodnota <sup>g</sup>	< 0,00001	
<b>Trvání odpovědi<sup>d,f</sup></b>		
Medián v měsících (95% CI) <sup>a</sup>	NR (20,2; –)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = nedosaženo.

- Na základě metody komplementární logaritmickej transformace (Collett, 1994).
- Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik. Poměr rizik < 1 zvýhodňuje rameno s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem.
- Na základě stratifikovaného log-rank testu.
- Hodnoceno podle BICR s použitím RECIST v 1.1.
- Na základě Clopper-Pearsonovy metody (Clopper 1934).
- Zahrnuje pouze pacienty s měřitelným onemocněním na počátku léčby (n = 437 pro enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem, n = 441 pro gemcitabin plus platina). Délka trvání odpovědi byla určena u pacientů reagujících na léčbu.
- Na základě Cochran-Mantel-Haenszelova testu stratifikovaného podle exprese PD-L1, způsobilosti k podávání cisplatiny a jaterních metastáz.

Ve vyjádření k 1HZ žadatel doplnil update dat s mediánem follow-up 2,5 roku, což představuje o jeden rok delší sledování oproti primární analýze v tab. 2.

Ve studii pokračovalo 218 (49 %) pacientů v rameni Padcev + pembrolizumab a 131 (30 %) pacientů v rameni gemcitabin + platina. Aktualizované výsledky shrnuje tabulka 3.

Tabulka 3. Aktualizované výsledky účinnosti ve studii EV-302 (medián follow-up 2,5 roku, cutoff date 8. 8. 2024)

Cílový parametr	Padcev + pembrolizumab	Gemcitabin + platina
ITT populace	33,8 (26,1; 39,3)	15,9 (13,6; 18,3)
aktualizované <b>celkové přežití</b> , medián v měsících (95 % CI)	HR = 0,51 (0,43; 0,61), p<0,00001	
cisplatin-eligible populace	36,7 (31,5; nedosaženo)	18,7 (16,6; 22,1)
aktualizované <b>celkové přežití</b> , medián v měsících (95 % CI)	HR = 0,54 (0,42; 0,70)	
ITT populace	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
	HR = 0,48 (0,41; 0,57), p<0,00001	

aktualizované <b>přežití bez progresu</b> , medián v měsících (95 % CI)		
cispatin-eligible populace	15,0	6,5
aktualizované <b>přežití bez progresu</b> , medián v měsících (95 % CI)	HR = 0,52 (0,41; 0,66)	

Dle analýzy podskupin pacientů dle vhodnosti k terapii cisplatinou (vhodní vs. nevhodní pacienti, což bylo jedno ze stratifikačních kritérií) se účinnost kombinace gemcitabin + cisplatin nelišila od účinnosti kombinace gemcitabin + karboplatina v parametru PFS ani OS.

#### Bezpečnost:

Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) souvisejících s léčbou byl celkově v obou ramenech podobný: 97 % v rameni s EV vs. 95,6 % v rameni s chemoterapií; u NÚ stupně  $\geq 3$  potom 55,9 % vs. 69,5 %.

Léčba EV vedla ke zvýšenému riziku periferní neuropatie (stupně  $\geq 3$  u 3,6 % pacientů vs. 0 % v rameni ChT), kožních reakcí, zejména makulopapulózní vyrážky (stupně  $\geq 3$  u 7,7 % vs. 0 %), průjmu (stupně  $\geq 3$  u 3,6 % vs. 0,7 %) a hyperglykemie (stupně  $\geq 3$  u 5,0 % vs. 0 %). Oproti chemoterapii byl v rameni EV zaznamenán menší výskyt nauzey (stupně  $\geq 3$  1,1 % vs. 2,8 %) a hematotoxických NÚ (anémie stupně  $\geq 3$  3,4 % vs. 31,4 %, neutropenie stupně  $\geq 3$  4,8 % vs. 30,0 %, trombocytopenie stupně  $\geq 3$  0,5 % vs. 19,4 %).<sup>5</sup> V rámci follow-up nebyly zaznamenány žádné nové náznaky ve změně bezpečnostního profilu.

#### **B) srovnání enfortumab vedotinu + pembrolizumabu s režimem gemcitabin + paklitaxel**

Ústav nemá k dispozici přímé srovnání enfortumab vedotinu + pembrolizumabu oproti režimu gemcitabin + paklitaxel, nicméně je dostupná meta-analýza *Necchi et al. 2017*<sup>11</sup>, která se zabývala účinností a bezpečností kombinace gemcitabinu s taxanem (GT) vůči kombinaci gemcitabinu s karboplatinou (GCa) při léčbě metastatického uroteliálního karcinomu u pacientů nevhodných pro cisplatinu. Meta-analýza zahrnovala 27 studií s celkem 1032 pacienty. Výsledky ukázaly, že medián celkového přežití (OS, primární sledovaný parametr) byl 13,2 měsíce pro GT a 10 měsíců pro GCa, rozdíl nebyl statisticky významný ( $p=0,12$ ); totéž platí pro PFS (6,8 měs. vs. 7,5 měs.,  $p=1,00$ ). GT vykazovala vyšší výskyt neuropatie stupně  $\geq 3$  (8,3 % vs. 0 %,  $p=0,040$ ), zatímco GCa měla vyšší výskyt anémie stupně  $\geq 3$  (25,5 % vs. 8,7 % pacientů,  $p=0,010$ ) a trombocytopenie stupně  $\geq 3$  (28,0 % vs. 5,3 % pacientů,  $p=0,010$ ).

#### **C) srovnání enfortumab vedotinu + pembrolizumabu (dále také jako „EV+P“) s režimem nivolumab v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem („NIVO+GEM+CIS“)**

Vzhledem k nedostupnosti přímého srovnání režimu EV+P vs. NIVO+GEM+CIS žadatel předložil v režimu obchodního tajemství nepřímé srovnání.

Jedná se o síťovou meta-analýzu (NMA) provedenou Bayesovskou metodou. NMA srovnává různé intervence v první linii léčby pacientů s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, u různých populací pacientů.

Porovnání EV+P vs. režim NIVO+GEM+CIS bylo provedeno u populace cisplatin-eligible pacientů, neboť do registrační studie režimu nivo+gem+cis (CheckMate901, *van der Heijden et al. 2023*<sup>18</sup>) byli zahrnuti pouze cisplatin-eligible pacienti. Výchozí charakteristiky pacientů ve studiích zahrnutých do NMA [studie EV-302 pro EV+P (cisplatin-eligible populace), studie CheckMate901 pro NIVO+GEM+CIS (celková populace)] jsou uvedeny v tabulce 4, výsledky v tabulce 5 a 6.

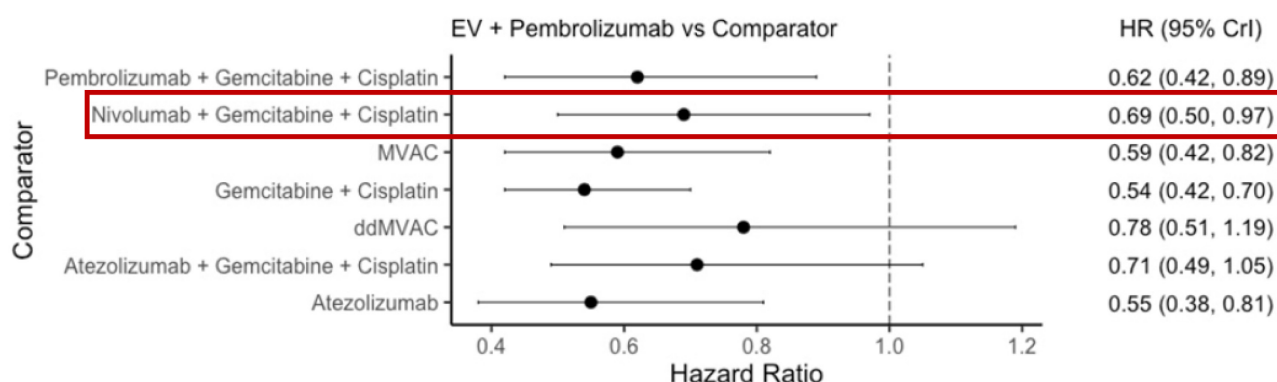
Jak je zřejmé z tabulky 4, mezi populacemi pacientů ve studiích nejsou zásadní odlišnosti, čemuž odpovídá i velmi podobný výsledek v kontrolních ramenech (medián OS ve studii EV-302 byl v rameni chemoterapie 18,7 měsíců (cisplatin-eligible populace) a ve studii CheckMate901 činil 18,9 měsíců).

Tabulka 4. Srovnání výchozích charakteristik pacientů ve studiích EV-302 a CheckMate901

Characteristic	EV-302		CheckMate 901	
	EV+P	GemCis	Nivo + GemCis	GemCis
Number of patients	244	234	304	304
Median age (min, max)	66 (37, 85)	65 (22, 85)	65 (32, 86)	65 (35, 85)
Male, n (%)	201 (82%)	178 (76%)	236 (78%)	234 (77%)
Race: White, n (%)	171 (70%)	141 (60%)	211 (69%)	225 (74%)
Race: Asian, n (%)	50 (21%)	52 (22%)	75 (25%)	63 (21%)
Race: Black, n (%)	1 (<1%)	6 (3%)	0 (0%)	2 (1%)
Race: Other/Unknown, n (%)	22 (9%)	35 (15%)	18 (6%)	14 (5%)
ECOG 0, n (%)	138 (57%)	130 (56%)	162 (53%)	162 (53%)
ECOG 1, n (%)	102 (42%)	102 (44%)	140 (46%)	142 (47%)
ECOG > 1, n (%)	4 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	0 (0%)
Karnofsky score ≥ 80, n (%)	NR	NR	NR	NR
PDL1 CPS ≥ 10, n/N (%)	138/242 (57%)	137/230 (60%)	NR	NR
PDL1 ≥ 1%, n (%)	NR	NR	111 (37%)	110 (36%)
Primary site: bladder, n (%)	171 (70%)	184 (79%)	235 (77%)	219 (72%)
Primary site: renal pelvis, n (%)	41 (17%)	25 (11%)	33 (11%)	44 (14%)
Liver metastases, n (%)	50 (21%)	46 (20%)	64 (21%)	64 (21%)
Visceral metastases, n (%)	176 (72%)	152 (65%)	NR	NR

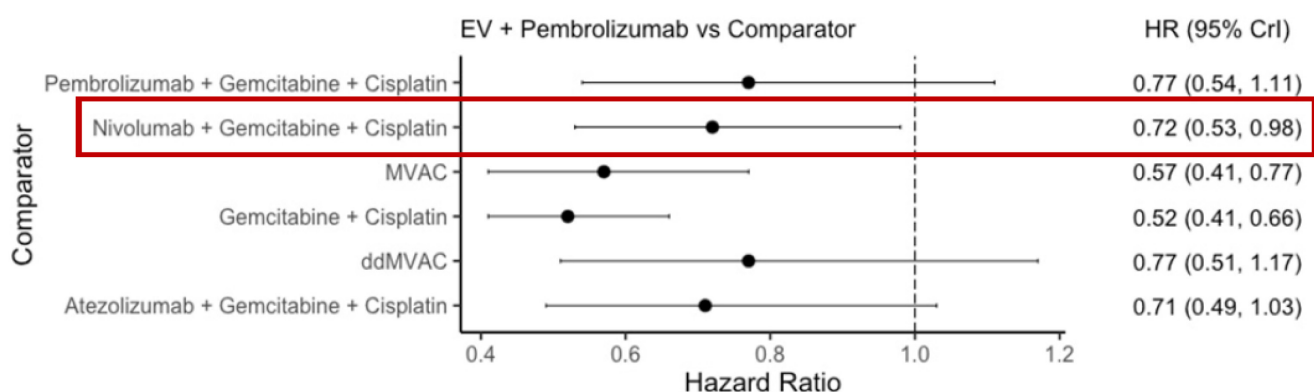
CPS, combined positive score; dd, dose-dense; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EV – enfortumab vedotin; IC, immunohistochemistry; MVAC, methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin; NR, not reported; PD-L1, programmed cell death-ligand 1

Tabulka 5. Forest plot pro celkové přežití, cisplatin-eligible populace



Vysvětlivky: CrI, credible interval; dd, dose-dense; EV, enfortumab vedotin; HR, hazard ratio; MVAC, methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin; OS, overall survival

Tabulka 6. Forest plot pro přežití bez progresce, cisplatin-eligible populace



CrI, credible interval; dd, dose-dense; EV, enfortumab vedotin; HR, hazard ratio; MVAC, methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin; PFS, progression-free survival

Dle NMA je při srovnání EV+P vs. režim NIVO+GEM+CIS  $HR_{OS} = 0,69$  (95% CrI 0,50; 0,97) a  $HR_{PFS} = 0,72$  (95% CrI 0,53; 0,98), režim EV+P lze tedy považovat za signifikantně účinnější intervenci oproti režimu NIVO+GEM+CIS. Kombinace EV+P dosahuje v parametru OS i PFS nejvyššího skóre SUCRA ze všech srovnávaných intervencí. Bezpečnost v NMA hodnocena nebyla. Žadatel zahrnul výskyt nežádoucích účinků ve studii EV-302 (cisplatin-eligible populace) a CheckMate901 (celková populace) do analýzy nákladové efektivity, viz tabulka 7.

Tabulka 7. Přehled nežádoucích účinků ve studii EV-302 (EV+P) a CheckMate901 (nivo+gem+cis)

Nežádoucí účinek	EV+P	Nivo+gem+cis
Acute kidney injury	3,3%	0,0%
Anaemia	2,5%	22,0%
Fatigue	2,1%	2,0%
Hyperglycemia	8,2%	0,0%
Hyponatraemia	2,9%	0,0%
Neutropenia	3,7%	18,8%
Neutrophil count decreased	1,6%	14,5%
Platelet count decreased	0,0%	7,6%
Rash maculo-papular	7,0%	0,0%
Thrombocytopenia	1,2%	6,6%
Urinary tract infection	3,3%	0,0%
Peripheral neuropathy	7,7%	0,0%

#### **D) srovnání enfortumab vedotinu + pembrolizumabu s režimem cisplatinu/karboplatinu + gemcitabin následovaným udržovací léčbou avelumabem**

V odpovědi na 2. výzvu k součinnosti (ze dne 24. 9. 2025) žadatel předložil srovnání režimu EV+P ve srovnání s režimem cisplatinu/karboplatinu + gemcitabin následovaným udržovací léčbou avelumabem („ChT + AM“) na podkladě nepřímého srovnání provedeného v dosud nepublikované studii Dillon et al., která byla předložena v režimu obchodního tajemství.

Žadatel k tomu uvedl, že v práci Dillon et al. bylo třeba zohlednit skutečnost, že rozhodnutí o zahájení udržovací terapie avelumabem lze učinit až po zhodnocení odpovědi na platinovou chemoterapii, a tudíž není při zahájení

prvoliniové léčby možné předem identifikovat, kteří pacienti budou pro léčbu avelumabem (LP BAVENCIO) vhodní. Dillon et al. za tímto účelem vytvořili upravený („re-weighted“) komparátor ChT ± AM, který simuluje hypotetický scénář, v němž všichni pacienti bez progresu po ChT ve studii EV-302 obdrží avelumab, a zároveň zohledňuje i pacienty s progresí po ChT, tedy ty, kteří by v reálné praxi avelumab neobdrželi a nejsou zahrnuti ve studii JAVELIN Bladder 100 (studie JAVELIN Bladder, ve které byla hodnocena účinnost a bezpečnost LP BAVENCIO u pacientů, jejichž onemocnění neprogredovalo při 4–6 cyklech indukční chemoterapie první linie na bázi platiny, je popsána v rozhodnutí sp. zn. SUKLS314655/2024<sup>19</sup>). Tímto hybridním přístupem vznikla srovnávací populace odpovídající klinické praxi první linie léčby („1L all-comers“), reflektující rovněž populaci odpovídající schválené indikaci EV+P. Tento konzervativní přístup s předpokladem maximálního využití AM vedl k očekávanému zlepšení výsledků ve srovnávaném rameni ChT ± AM, nicméně i přesto analýza prokázala statisticky významně delší přežití bez progresu a celkové přežití ve prospěch EV+P oproti ChT ± AM. Výsledky v parametrech PFS a OS žadatel uvedl pouze v odpovědi na výzvu předložené v režimu obchodního tajemství.

#### Závěr:

Studie EV-302<sup>5</sup> prokázala významně vyšší přínos léčby kombinací EV+P ve srovnání s **chemoterapií (gemcitabin + platina)** ve všech sledovaných parametrech OS, PFS a ORR.

Z hlediska bezpečnosti vykazoval režim EV+P ve srovnání s gemcitabinem + platinou srovnatelný výskyt závažných NÚ, se zvýšeným rizikem periferní neuropatie, kožních reakcí, hyperglykemie a průjmu.

V meta-analýze Necchi et al. 2017<sup>11</sup> nebyly zjištěny významné rozdíly v účinnosti mezi komparátorovými režimy gemcitabin + karboplatina a gemcitabin + paklitaxel. Významně vyšší neurotoxicita režimu gemcitabin + paklitaxel a zároveň jeho významně nižší hematotoxicita vůči režimu gemcitabin + karbo/cisplatina jsou zohledněny v analýze nákladové efektivity (viz kap. 6).

Vzhledem k tomu, že Ústav považuje všechny komparátorové chemoterapeutické režimy za srovnatelně účinné, akceptuje doložení účinnosti kombinace EV+P vs. gemcitabin + karboplatina/cisplatina ve studii EV-302<sup>5</sup> za prokázané rovněž pro komparátor **gemcitabin + paklitaxel**.

Dle nepřímého srovnání (NMA provedená Bayesovskou metodou, předložená v režimu OT) má léčba kombinací EV+P signifikantně vyšší přínos také vůči režimu **NIVO+GEM+CIS** v parametrech OS a PFS. Z hlediska bezpečnosti vykazoval režim EV+P ve srovnání s režimem NIVO+GEM+CIS vyšší výskyt zejména periferní neuropatie, kožních reakcí a hyperglykemie, naopak režim NIVO+GEM+CIS má vyšší hematotoxicitu vůči EV+P. Celkově lze považovat bezpečnostní profily režimů EV+P a NIVO+GEM+CIS za obdobné a přijatelné pro protinádorové léčivé přípravky.

Dle nepřímého srovnání (práce Dillon et al., přeložená v režimu OT) má léčba kombinací EV+P signifikantně vyšší přínos také vůči **chemoterapii následované udržovací léčbou avelumabem** v parametrech OS a PFS. Srovnání bezpečnosti EV+P vs. chemoterapie následované udržovací léčbou avelumabem žadatel nepředložil (práce Dillon et al. se zabývá pouze účinností), nicméně orientačně lze vyjít ze studie EV-302<sup>5</sup> (viz srovnání EV+P vůči chemoterapii založené na platinovém derivátu popsané výše), kde udržovací léčbu avelumabem dostala přibližně třetina pacientů v rameni chemoterapie. Nejčastěji se vyskytující NÚ avelumabu jsou dle studie JAVELIN Bladder 100 infekce močových cest a anémie<sup>19</sup>.

#### **Údaje z klinické praxe**

Nebyly předloženy.

#### **Limitace klinické evidence**

Ústav nenalezl zásadní limitace klinických podkladů. Klinický přínos režimu EV+P vůči chemoterapii na bázi platiny, vůči režimu NIVO+GEM+CIS i vůči chemoterapii následované udržovací léčbou avelumabem považuje z hlediska splnění kritérií pro vysokou inovativnost za prokázaný.

Limitaci představuje srovnání gemcitabin + paklitaxel vs. gemcitabin + karboplatina v meta-analýze Necchi et al. 2017<sup>11</sup>, ve které byl významný rozdíl v podílu pacientů s ECOG PS 2 (ve skupině gemcitabin+karboplatina 23,9 % vs. 8,7 % u gemcitabinu+taxanu, p=0,003), což mohlo ovlivnit výsledky ve smyslu horšího výsledku u gemcitabinu + karboplatiny, který byl v meta-analýze zjištěn oproti GT v parametrech PFS i OS. Tyto rozdíly nicméně nebyly statisticky významné. Lze předpokládat že v případě více vyváženého podílu pacientů s ECOG PS 2 by byly výsledky numericky obdobnější, tj. účinnost režimu GCa by se ještě více přiblížila účinnosti GT. Vzhledem k tomu nepovažuje Ústav popsany rozdíl v podílu pacientů s ECOG PS 2 v meta-analýze Necchi et al. 2017 za zásadní limitaci, která by mohla ovlivnit hodnocení přípravku PADCEV.

Ke srovnání EV+P a režimu nivo+gem+cis Ústav uvádí, že předložená NMA je metodologicky správně provedená. Limitaci představuje skutečnost, že pro porovnání s NIVO+GEM+CIS byla vzata data pouze části celkové populace zařazené do registrační studie EV+P (studie EV-302), konkrétně cisplatin-eligible pacienti (a to z toho důvodu, že do registrační studie režimu nivo+gem+cis, studie CheckMate901, byli zařazeni pouze cisplatin-eligible pacienti). Nicméně vhodnost k terapii cisplatinou byla jedním ze stratifikačních kritérií studie EV-302 a dle analýzy podskupin ve studii EV-302<sup>5</sup> se nejeví, že by účinnost režimu EV+P u cisplatin-eligible pacientů byla odlišná od cisplatin-ineligible podskupiny. Ústav proto tento postup akceptuje.

Ke srovnání EV+P a chemoterapie následované udržovací léčbou avelumabem Ústav uvádí, že provedené nepřímé srovnání Dillon et al. bylo v předloženém důkazu důkladně vysvětleno a veškeré kroky byly řádně odůvodněny. Z klinického hlediska je modelovaný scénář, kdy všichni pacienti na chemoterapii budou léčeni avelumabem, velice optimistický, a proto lze předložené nepřímé srovnání považovat za konzervativní. Přes nejistoty předloženého nepřímého srovnání lze s ohledem na použití konzervativního přístupu a prokázanou statisticky významně vyšší účinnost hodnocené intervence oproti tomuto komparátoru tento klinický důkaz akceptovat.

## Posouzení inovativnosti

### Návrh žadatele

Léčivý přípravek PADCEV splňuje kritéria VILP dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a), příp. b) o veřejném zdravotním pojištění.

### Hodnocení Ústavu

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

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

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

Pokročilý karcinom močového měchýře je vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 %, z řádově 14-17 let na dobu kolem 16 měsíců (viz část „Charakteristika onemocnění“).

Primárními koncovými parametry ve studii EV-302<sup>5</sup> bylo **přežití bez progresu (PFS)** a **celkové přežití (OS)**.

### **A) srovnání režimu EV+P oproti chemoterapii založené na platinovém derivátu (gemcitabin + cisplatina, gemcitabin + karboplatina) a oproti režimu gemcitabin + paklitaxel**

Ve studii EV-302 byl poměr rizik pro **přežití bez progresse** dle aktualizovaných dat 0,48 (95 % CI 0,41-0,57), tj. v případě léčby enfortumab vedotinem + pembrolizumabem se relativní riziko snížilo o **52 %** oproti chemoterapii. K vlivu parametru PFS na kvalitu života Ústav uvádí, že kvalita života posuzované terapie byla hodnocena přímo v registrační studii EV-302. Hodnoty dosaženého skóre kvality života ve stavu bez progresse a ve stavu po progresi žadatel shrnuje v tabulce G-5 strukturovaného podání takto:

Tabulka G-5 Použité hodnoty utilit v modelu (ITT populace; studie EV-302)

	Léčba	Průměr (SE)
Bez progresse	EV+P	0,714 (0,004)
	SOC	0,696 (0,006)
Po progresi	Společná	0,628 (0,006)

Parametr PFS lze obecně považovat za parametr, který má dopad na kvalitu života, neboť kvalita života se zhoršuje s rostoucí pokročilostí onemocnění a pokročilé onemocnění po progresi je tedy větší zátěží pro kvalitu života pacienta než před progresí<sup>12</sup>.

Na základě výše uvedeného lze konstatovat, že parametr přežití bez progresse má dopad na kvalitu života pacientů s mUC.

Medián **celkového přežití** pacientů léčených EV+P byl ve studii EV-302 dle aktualizovaných dat 33,8 měsíců (26,1-39,3) vzhledem k 15,9 měsícům (13,6-18,3) v rameni chemoterapie, tzn. došlo k prodloužení střední doby celkového přežití o **17,5 měsíce, tj. o 112,6 %** oproti chemoterapeutickému režimu gemcitabin + karboplatina/cisplatina.

Vzhledem k tomu, že Ústav považuje komparátorové chemoterapeutické režimy za srovnatelně účinné, považuje splnění kritérií VILP kombinace EV+P vs. gemcitabin + karboplatina/cisplatina ve studii EV-302<sup>5</sup> za prokázané rovněž pro komparátor gemcitabin + paklitaxel.

S ohledem na výše uvedené Ústav uzavírá, že léčivý přípravek PADCEV v posuzované indikaci **splňuje zákonné kritérium vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění při porovnání vůči chemoterapii**, jelikož v léčbě vysoce závažného onemocnění prokázal alespoň 30 % zlepšení oproti hrazené léčbě v parametru PFS, majícím dopad na kvalitu života, a zároveň prodloužení střední doby celkového přežití pacientů alespoň o 30 % a nejméně o 3 měsíce.

### **B) srovnání enfortumab vedotinu + pembrolizumabu (dále také jako „EV+P“) s režimem nivolumab v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem („NIVO+GEM+CIS“)**

K porovnání kombinace EV+P s režimem NIVO+GEM+CIS Ústav uvádí, že dle žadatelem předložené NMA je poměr rizik (HR) pro celkové přežití 0,69 (95% CrI 0,50; 0,97). V odpovědi na 2. výzvu k součinnosti (ze dne 24. 9. 2025) žadatel doplnil medián **celkového přežití** pro režim EV+P odvozený z HR, který činí 31,4 měsíce, ve srovnání s mediánem celkového přežití 21,7 měsíců u pacientů léčených režimem NIVO+GEM+CIS. Bylo tedy prokázano prodloužení střední doby celkového přežití o **9,7 měsíců, tj. o 44,7 %** v případě použití režimu EV+P oproti režimu NIVO+GEM+CIS.

S ohledem na výše uvedené Ústav uzavírá, že léčivý přípravek PADCEV v posuzované indikaci **splňuje zákonné kritérium vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění při porovnání vůči režimu NIVO+GEM+CIS**, jelikož v léčbě vysoce závažného onemocnění prokázal prodloužení střední doby celkového přežití pacientů alespoň o 30 % a nejméně o 3 měsíce.

### **C) srovnání enfortumab vedotinu + pembrolizumabu s režimem cisplatina/karboplatina + gemcitabin následovaným udržovací léčbou avelumabem**

V odpovědi na 2. výzvu k součinnosti (ze dne 24. 9. 2025) žadatel doplnil hodnocení splnění podmínek pro status VILP pro režim EV+P ve srovnání s režimem cisplatina/karboplatina + gemcitabin následovaným udržovací léčbou avelumabem („ChT + AM“) na podkladě nepřímého srovnání provedeného v dosud nepublikované studii Dillon et al., která byla předložena v režimu obchodního tajemství.

Dle nepřímého srovnání Dillon et al. je léčba EV+P signifikantně účinnější v parametru PFS oproti režimu ChT + AM. Poměr rizik (HR) pro PFS žadatel uvádí pouze v odpovědi na výzvu předložené v režimu obchodního tajemství. Ve veřejné verzi odpovědi na výzvu pak žadatel konstatuje, že LP PADCEV splňuje podmínku vysoce inovativního léčivého přípravku podle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v porovnání s režimem ChT + AV (LP BAVENCIO), neboť v primárním klinicky významném parametru, který má vliv na kvalitu života (přežití bez progresu, PFS) prokázal alespoň 30 % zlepšení.

S ohledem na výše uvedené Ústav uzavírá, že léčivý přípravek PADCEV v posuzované indikaci **splňuje zákonné kritérium vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění při porovnání vůči chemoterapii následované udržovací léčbou avelumabem**, jelikož v léčbě vysoce závažného onemocnění prokázal alespoň 30 % zlepšení oproti hrazené léčbě v parametru PFS, majícím dopad na kvalitu života.

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

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

**Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje LP PADCEV první dočasnou úhradu na dobu 3 let od vykonatelnosti rozhodnutí v předmětném správním řízení.**

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

##### **Stanovení referenční indikace**

Referenční indikací je léčba první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem.

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

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky **enfortumab vedotin k léčbě první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem**, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

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

Nebyla identifikována.

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

###### Návrh žadatele

8,9286 mg

### Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky enfortumabu vedotinu byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole "Stanovení referenční indikace".

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) dosud nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena<sup>13</sup>.

Podle SmPC je doporučené dávkování enfortumabu vedotinu 1,25 mg/kg (až maximálně 125 mg pro pacienty s hmotností  $\geq 100$  kg) podávaných jako intravenózní infuze během 30 minut 1. a 8. den každého 21denního cyklu do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.<sup>1</sup>

Při průměrné hmotnosti 75 kg činí jedna dávka 93,75 mg, což znamená 8,9286 mg na den ( $2 \cdot 93,75$  mg/21 dní = 8,9286 mg).

Stejné dávkování bylo použito v registrační studii.<sup>5</sup>

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO <sup>13</sup>	Doporučené dávkování dle SmPC <sup>1</sup>
Enfortumab vedotin	L01FX13	8,9286 mg	cyklicky	nestanovena	1,25 mg/kg 1. a 8. den 21denního cyklu

**Vzhledem k výše uvedenému stanovuje Ústav ODTD ve výši 8,9286 mg, frekvence dávkování cyklicky.**

### **Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace**

#### Návrh žadatele

Nepožaduje.

### Posouzení Ústavu

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

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

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

Léčivá látka enfortumab vedotin je zařazena do skupiny číslo 120 přílohy č. 2 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění od 1. 1. 2026 (cytostatika - cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii jiných zhoubných novotvarů).

### **STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY**

Není předmětem správního řízení.

### **STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY**

#### **Základní úhrada**

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky s obsahem léčivé látky jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky enfortumab vedotin v léčbě první

linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem, 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 PADCEV 20MG INF PLV CSL 1 a je ve výši 4740,4875 Kč za ODTD.

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

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 3. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku enfortumab vedotin i pro síly mimo interval, protože se dávkuje podle tělesných parametrů.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírázky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 3. čtvrtletí 2025.

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

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
enfortumab vedotin	<b>8,9286 mg</b>	PADCEV 20MG INF PLV CSL 1	<b>10 618,65810000 Kč</b>	<b>2,23999283</b>	<b>Německo</b>

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **enfortumab vedotin** (ODTD 8,9286 mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

Interval: od 4,4643 mg do 17,8572 mg

8,9286 mg (ODTD) 4 740,4875 Kč (10 618,65810000 Kč/2,23999283)

20 mg 10 618,6580 Kč (4 740,4875 Kč/8,9286\*20)

30 mg 15 927,9870 Kč (4 740,4875 Kč/8,9286\*30)

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

Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval (20 mg, 30 mg), jelikož se jedná o přípravky dávkované podle tělesných parametrů.

#### **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 3,19 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných ve Slovinsku a Francii.

#### **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 enfortumab vedotin je zařazena do skupiny číslo 120 přílohy č. 2 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění od 1. 1. 2026 (cytostatika - cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii jiných zhoubných novotvarů).

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

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

KÓD	JUHR1 (Kč)	LEG JUHR1	SP.ZN. JUHR1
0255588	14185,87	1	SUKLS115044/2023
0255589	21278,80	1	SUKLS115044/2023

Úhrada stanovená podle § 39c odst. 2 je nižší, proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39d odst. 9.

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

*Informativní přepočítání na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:*

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0255588	PADCEV	20MG INF PLV CSL 1	11 639,71	<b>10 618,66</b>	13 091,72
0255589	PADCEV	30MG INF PLV CSL 1	17 459,57	<b>15 927,99</b>	19 637,58

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

#### **Jedna další zvýšená úhrada**

Nestanovena.

#### **HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET**

Původní farmakoekonomické analýzy byly předloženy v rámci strukturovaného podání dne 12. 12. 2024. Aktualizované analýzy byly předloženy v odpovědi na výzvu k součinnosti dne 10. 3. 2025 (č. j. sukl86944/2025 a

sukl87806/2025). Dne 1. 7. 2025 bylo doplněno srovnání s nivolumabem (LP OPDIVO) v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem, pro který byla stanovena úhrada v rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP OPDIVO, sp. zn. SUKLS238298/2024<sup>17</sup> (č. j. suk1261137/2025 a suk1261133/2025 v rámci obchodního tajemství, suk1260960/2025). Zároveň byla předložena aktualizovaná analýza dopadu na rozpočet. Dne 20. 10. 2025 žadatel v rámci odpovědi na 2. výzvu k součinnosti předložil aktualizace farmakoekonomických analýz č. j. suk1429810/2025 a č. j. suk1431416/2025 v rámci obchodního tajemství). Ústav se níže vyjadřuje i k těmto aktualizacím.

## Analýza nákladové efektivity

### Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku PADCEV (enfortumab vedotin) v kombinaci s pembrolizumabem (dále jen „EV+P“) ve srovnání s komparátory SOC (standard léčby – gemcitabin + cisplatin/karboplatina), kombinací nivolumab + gemcitabin + cisplatin (dále jen „NIVO+GEM+CIS“), kombinací gemcitabin + paklitaxel a s režimem cisplatin/karboplatina + gemcitabin následovaným udržovací léčbou avelumabem („ChT + AM“) u dospělých pacientů s doposud neléčeným pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl partitioned-survival model, celoživotní (30 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií EV-302, Powles et al., 2024<sup>4</sup>, CheckMate901, van der Heijden et al. 2023<sup>18</sup> a NMA (předložené v rámci obchodního tajemství). Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-logistické funkce pro OS a log-normální funkce pro PFS. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie EV-302, Powles et al., 2024<sup>4</sup>, kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 3.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části 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, laboratorní a lékařská vyšetření, management nežádoucích účinků a následnou farmakologickou léčbu. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad a aktuální platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 13 937,84 Kč (20MG INF PLV CSL 1) a 20 906,77 Kč (30MG INF PLV CSL 1) za balení LP PADCEV (vyšší než kalkulace Ústavu).

**V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 2 978 517 Kč/QALY ve srovnání s režimem gemcitabin+cisplatin/karboplatina (SOC), 2 813 203 Kč/QALY ve srovnání s kombinací NIVO+GEM+CIS, 2 983 347 Kč/QALY ve srovnání s kombinací gemcitabin + paklitaxel a 2 333 383 Kč/QALY ve srovnání s ChT + AM. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

## Posouzení předložené analýzy

### Komparátor

Ústav ve výzvách k součinnosti požadoval doplnění srovnání s režimy gemcitabin+paklitaxel, NIVO+GEM+CIS a ChT+AM. Tomuto požadavku žadatel vyhověl. Ústav doplňuje, že vzhledem ke vstupu nivolumabu (podávaný v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou) a avelumabu (podávaný v udržovací léčbě u pacientů léčených režimem cisplatin/karboplatina + gemcitabin) do systému úhrad bude se bude relevance samotné SOC (gemcitabin+cisplatin/karboplatina) či použití režimu gemcitabin+paklitaxel snižovat.

### Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Pro komparátor gemcitabin+paklitaxel uvažoval žadatel stejný přínos jako pro komparátor SOC, při modelaci tedy vycházel z přímé srovnávací studie EV-302, uvažoval nicméně rozdílnou bezpečnost. Incidenci nežádoucích účinků stupně 3 a vyšší pro gemcitabin + paklitaxel kalkuloval žadatel dle publikace Necchi et al. 2017<sup>11</sup>. Ústav tento postup akceptuje.

Pro srovnání s nivolumabem v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem byl v představeném srovnání pro extrapolaci v rameni hodnocené intervence použit poměr rizik (HR) vycházející z nepřímého srovnání předloženého v plném znění v rámci obchodního tajemství. Ústav v 2. výzvě k součinnosti požadoval použití původní přímé extrapolace, tj. uvažovat přínosy i náklady v rameni hodnocené intervence shodné s přínosy a náklady uvažovanými pro srovnání s SOC a s použitím HR pouze v rameni NIVO+GEM+CIS. Žadatel tomuto požadavku nevyhověl. Žadatel uvedl, že model je postavený tak, že pro srovnání s komparátory mimo klinickou studii je celá další modelace postavena na HR z NMA a křivky pro hodnocenou i komparovanou intervenci vycházejí z ramena SoC. Ústav konstatuje, že tento postup může být zatížený vyšší nejistotou než při postupu navrhovaném Ústavem. **Ústav proto přistoupil k vlastnímu přepočtu.** Pro srovnání s kombinací NIVO+GEM+CIS Ústav akceptuje přínosy a náklady v rameni komparátoru dle žadatele. V rameni hodnocené intervence Ústav uvažoval původní přínosy a náklady odvozené pomocí přímé extrapolace.

**Pro účely stanovení trvalé úhrady bude Ústav požadovat modelaci na základě přímých extrapolací pro hodnocenou intervenci a HR pro NIVO+GEM+CIS.**

Doba na léčbě v rameni EV+P vychází z farmakoekonomické analýzy v původně předloženém strukturovaném podání a odpovědi na výzvu. Pro rameno NIVO+GEM+CIS byla délka léčby omezena parametrem přežití bez progresu, přičemž byla zároveň nastavena maximální délka léčby 24 měsíců.

Při modelaci scénáře oproti komparátoru ChT + AM vycházel žadatel z nepřímého srovnání Dillon et al., předloženého žadatelem v rámci obchodního tajemství. Pacienti v podkladové studii EV-302 byli rozděleni na tři skupiny – pacienti, kteří byli vhodní na avelumab a tuto léčbu v klinické studii dostali, pacienti nevhodní na maintenance avelumabem a pacienti, kteří byli vhodní na avelumab, ale tuto léčbu nedostali. Model umožňuje upravit průběh křivek se změnou předpokládaného podílu pacientů nasazených na avelumab v následné linii pomocí reweightingu. Ve studii byli také dva pacienti, kteří nebyli na léčbu avelumabem vhodní, ale podstoupili ji. Tito pacienti nebyli do analýzy pro avelumab reweighting zahrnuti. Parametrizace křivek pro jednotlivé podskupiny byla vybrána na základě výsledků AIC a BIC kritérií a vizuálního fitu. Z výsledků je patrné, že podíl pacientů nasazených na avelumab nemá zásadní vliv na výsledek, přičemž platí, že čím větší podíl pacientů na avelumabu tím nižší ICER. **Za základní scénář považuje Ústav scénář č. 3, ve kterém jsou všichni eligible pacienti nasazeni na avelumab.**

### **Extrapolace**

Ústav v 1. výzvě k součinnosti požadoval extrapolaci PFS pomocí log-normální funkce pro rameno hodnocené intervence a komparátora SOC. Tomuto požadavku žadatel vyhověl.

Ústav rovněž žádal o použití gama funkce pro extrapolaci OS v ramenu hodnocené intervence, protože spolu s funkcí Weibullovou a funkcí exponenciální vykazovala nejlepší shodu s údaji ze studie EV-302<sup>4</sup>.

V odpovědi na 1. výzvu k součinnosti žadatel předložil validaci extrapolace OS pomocí externích dat: studie IMvigor 30<sup>14</sup>, ve které byl pro obdobou cílovou skupinu pacientů hodnocený atezolizumab, přičemž po dosažení 3 let zůstávalo riziko úmrtí relativně konstantní (26 %). Dále žadatel předložil srovnání s daty studie JAVELIN Bladder 100<sup>15</sup> pro avelumab, přičemž 3-leté přežití u avelumabu bylo 36 %. Dále žadatel uvedl, že při poslední aktualizaci s mediánem období sledování 62,1 měsíců, byla 5letá míra PFS 38,2 % a míra OS 41,5 %<sup>16</sup>. Výsledky naznačují, že pacienti vykazující trvalou odpověď i po 2 letech, si pravděpodobně udrží svůj zdravotní stav i v delším časovém horizontu. Extrapolace ohledně PFS a OS studie EV-302 žadatel dále diskutoval s klinickými experty v rámci

mezinárodního Advisory Boardu. Jeho plné znění žadatel nicméně nepředložil, Ústav jej proto považuje za nepřezkoumatelný. Při extrapolaci OS dle gama funkce je 5-leté přežití pouze 24 %. Žadatel proto v základním scénáři použil pro extrapolaci OS hodnocené intervence funkci log-logistickou, při které je míra 5-letého přežití 32 %. Ústav k tomu uvádí, že v případě atezolizumabu a avelumabu se jedná o odlišné léčivé látky, jejich klinickou účinnost nelze proto bez dalšího přenést na hodnocenou intervenci. Ústav nicméně konstatuje, že při žadatelem zvolené log-logistické extrapolaci nedochází k nadhodnocení přínosu, ačkoliv dlouhodobá extrapolace je zatížena určitou mírou nejistoty. Zároveň se log-logistická funkce jeví jako nejlepší extrapolace pro rameno komparátora SOC. Ústav proto nastavení základního scénáře dle žadatele akceptuje. **V případě žádosti o trvalou úhradu bude Ústav požadovat přehodnocení volby extrapolace přehodnotit na základě aktualizovaných dat.**

### Náklady

Ústav uvádí, že v předložené analýze žadatel uvažoval, náklady na EV ve výši 13 937,84 Kč na balení 20 MG a 20 906,77 Kč na balení 30 MG. Dle aktuálních cenových referencí vyhledaných Ústavem jsou náklady na balení ve výši 13 091,72 Kč na balení 20 MG a 19 637,58 Kč na balení 30 MG, tedy o 6 % nižší než uvažované žadatelem. Ústav nemohl přistoupit k vlastnímu přepočtu, jelikož žadatel nepředložil výsledky základních scénářů s oddělenými náklady na EV. Ústav konstatuje, že při zohlednění nákladů na EV dle cenových referencí nalezených Ústavem by byly výsledky analýzy příznivější.

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na pembrolizumab (LP KEYTRUDA) v následné léčbě jsou ovlivněny finančními ujednáními podléhajícími obchodnímu tajemství. Uzavřená finanční ujednání se netýkají terapie pembrolizumabem v kombinaci s LP PADCEV, Ústav tedy nepovažuje za relevantní uvedené finanční ujednání na LP KEYTRUDA pro kombinaci v ramenu hodnocené intervence (LP PADCEV + LP KEYTRUDA).

Rovněž jsou uzavřenými finančními ujednáními ovlivněny náklady na léčivé látky nivolumab a avelumab, které jsou součástí komparátorových režimů NIVO+GEM+CIS (LP OPDIVO) a ChT+AM (LP BAVENCIO). Uvažované náklady tak nejsou relevantní. Žadatel dekrementální analýzu poklesu nákladů na LP OPDIVO a LP BAVENCIO nepředložil. Ústav považuje za vhodné uvedení nákladů na LP KEYTRUDA, LP OPDIVO a LP BAVENCIO jak v rámci hodnocené intervence, tak i v následné léčbě zvlášť tak, aby při znalosti finančních ujednání bylo možno dopočítat reálný výsledek.

### Výsledky analýzy

Jelikož jsou náklady avelumab v komparátorovém režimu ChT+AM a náklady na pembrolizumab v následné linii léčby (ve všech scénářích) ovlivněny finančním ujednáním, nepovažuje Ústav výsledek základního scénáře za relevantní.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
EV+P	5 053 016 Kč	3,11	-	-	-
gemcitabin + cisplatina/karboplatina (SOC)	196 624 Kč	1,48	4 856 392 Kč	1,63	<b>2 978 517</b>
Gemcitabin + paklitaxel	188 396 Kč	1,48	4 865 689 Kč	1,63	<b>2 983 347</b>
ChT + AM	1 748 335 Kč	1,70	3 304 680 Kč	1,42	<b>2 333 383</b>

Tabulka: Výsledek analýzy dle Ústavu (náklady a přínosy hodnocené intervence identické jako ve scénáři s SOC). Náklady na nivolumab v komparátorovém režimu NIVO+GEM+CIS a náklady na pembrolizumab v následné léčbě jsou ovlivněny finančním ujednáním, a proto nepovažuje Ústav výsledek základního scénáře za relevantní.

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
--	---------	------	-----------	--------	----------------

EV+P	5 053 016 Kč	3,11	-	-	-
NIVO+GEM+CIS	1 751 785 Kč	2,37	3 301 231 Kč	0,74	<b>4 461 123</b>

Scénáře zohledňující veřejné náklady na hodnocenou intervenci a pokles nákladů na pembrolizumab v následné léčbě z důvodu uzavřeného finančního ujednání na pembrolizumab (LP KEYTRUDA, sp. zn. SUKLS232418/2024), které je známé Ústavu, vede k dalšímu navýšení výsledného ICER. Pokles nákladů na nivolumab v ramenu komparátoru NIVO+CIS+GEM z důvodu uzavřeného finančního ujednání na nivolumab (LP OPDIVO, sp. zn. SUKLS238298/2024), které je známé Ústavu, vede k dalšímu navýšení výsledného ICER. Pokles nákladů na avelumab v ramenu komparátoru ChT+AM z důvodu uzavřeného finančního ujednání na avelumab (LP BAVENCIO, sp. zn. SUKLS314655/2024), které je známé Ústavu, vede rovněž k dalšímu navýšení výsledného ICER.

Ústav konstatuje, že při zohlednění nákladů na EV dle cenových referencí nalezených Ústavem by byly výsledky analýzy mírně příznivější.

### Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 10. 3. 2025 (č. j. sukl87806/2025) předložil scénář s navrženým finančním ujednáním ve srovnání s komparátorem SOC. Při zohlednění nákladů na pembrolizumab v následné léčbě známých Ústavu z úřední činnosti výsledek tohoto scénáře není srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.

Dále žadatel dne 1. 7. 2025 (č. j. sukl261137/2025) předložil scénář s navrženým finančním ujednáním ve srovnání s komparátorem NIVO+GEM+CIS. Scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť jeho nastavení obsahuje limitace. Ústav provedl vlastní přepočít (náklady a přínosy na hodnocenou intervenci identické jako ve scénáři s komparátorem SOC) a konstatuje, že při zohlednění nákladů na nivolumab známých Ústavu z úřední činnosti výsledek tohoto scénáře není srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.

Scénáře s navrženým finančním ujednáním ve srovnání s komparátory gemcitabin+paklitaxel a ChT+AM žadatel nepředložil. Ústav proto provedl vlastní přepočít a konstatuje, že výsledek scénářů zohledňujících navržené finanční ujednání není srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.

Scénáře jsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 15. 6. 2026 (č. j. sukl199203/2026) předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

### Nejistota a analýzy senzitivity

#### a) Komparátory SOC a gemcitabin+paklitaxel

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek způsob extrapolace celkového přežití (4,6 mil. Kč/QALY při použití Weibullový funkce) a časový horizont (3,5 mil. Kč/QALY v případě horizontu 15letého).

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

#### b) Komparátor NIVO+GEM+CIS

Níže uvedené výsledky vychází z nastavení základního scénáře dle žadatele. Vzhledem k tomu, že Ústav nepovažuje základní scénář předložený žadatelem za relevantní, nepovažuje za relevantní ani níže uvedené výsledky.

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek způsob změny diskontace přínosů a nákladů (3,3 mil. Kč/QALY při diskontaci 5 %) a časový horizont (3,7 mil. Kč/QALY v případě horizontu 15letého).

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

#### c) Komparátor ChT+AM

Žadatel nepředložil kompletní analýzu senzitivity, pouze analýzu scénářů se změnou podílu pacientů léčených avelumabem. Zvyšující se poměr pacientů užívajících avelumab v udržovací léčbě vede k poklesu výsledného ICER.

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

Ústav nenalezl zásadní limitace znemožňující posouzení předložené analýzy nákladové efektivity.

#### **Závěr analýzy**

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LP PADCEV (enfortumab vedotin) v kombinaci s pembrolizumabem (LP KEYTRUDA) u dospělých pacientů s doposud neléčeným pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem ve srovnání s komparátory SOC (standard léčby – gemcitabin + cisplatina/karboplatina) a kombinací gemcitabin + paklitaxel ukazuje ICER ve výši 3,0 milionů Kč/QALY, ve srovnání s NIVO+GEM+CIS ICER ve výši 4,5 milionů Kč/QALY a ve srovnání s ChT+AM ICER ve výši 2,3 miliony Kč/QALY. Scénáře nejsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož náklady na pembrolizumab v následné léčbě a dále na avelumab a nivolumab v ramenu komparátorů jsou ovlivněny existencí finančních ujednání. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

**Výsledky scénářů zohledňující uzavřené finanční ujednání na LP PADCEV jsou příznivější, nicméně nejsou srovnatelné s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.**

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

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

#### **Analýza dopadu na rozpočet**

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

Analýza odhadovala dopad na rozpočet LP PADCEV (enfortumab vedotin) v kombinaci s pembrolizumabem (EV+P) ve srovnání s komparátory, kombinací NIVO+GEM+CIS, ChT+AM a gemcitabin + paklitaxelem u dospělých pacientů s doposud neléčeným pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem. Velikost cílové populace byla na základě údajů ÚZIS ČR a expertního odhadu (předloženo pod obchodním tajemstvím) odhadnuta na 250 pacientů ročně a penetrance na trh představovala 45 až 75 %, čemuž odpovídá celkem 113 až 188 pacientů ročně zahajujících léčbu v prvních pěti letech (kumulativně 113 až 840). Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii a ostatní náklady. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 13 937,84 Kč (20MG INF PLV CSL 1) a 20 906,77 Kč (30MG INF PLV CSL 1) za 1 balení LP PADCEV (vyšší než kalkulace Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 228,6 až 556,9 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného EV+P odpovídaly 4 568 517 Kč (z toho LP PADCEV 2 136 164 Kč), léčeného režimem gemcitabin + paklitaxel 120 563 Kč, léčeného NIVO+GEM+CIS 1 633 587 Kč a léčeného kombinací ChT+AM pak 1 425 180 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

### **Posouzení předložené analýzy**

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

Odhadované počty pacientů vycházející z vyjádření poradního panelu expertů Ústav považuje za akceptovatelné. Z panelu expertů vyplývá, že v odhadu byla zohledněna pouze podskupina pacientů s ECOG 0-1. Ústav proto odhad pacientů vhodných k léčbě akceptuje.

#### ***Terapeutický mix***

V aktualizované analýze předložené dne 20. 10. 2025 žadatel ve světě bez intervence uvažoval podíl cisplatin-eligible pacientů ve výši 54,4 % dle studie EV-302, což odpovídá přibližně 136 pacientů. U této skupiny pacientů uvažoval žadatel podíl pacientů léčených NIVO+GEM+CIS jako 85 %, což je v souladu se správním řízení sp. zn. SUKLS238298/2024. Žadatel tedy uvažoval celkem 116 pacientů ročně zahajujících léčbu režimem NIVO+GEM+CIS. Dále žadatel v terapeutickém mixu ve světě bez hodnocené intervence uvažoval podíl pacientů léčených ChT+AM ve výši 49-54 %, tj. 122 – 134 nově léčených pacientů ročně. Terapii režimem gemcitabin+paklitaxel uvažoval žadatel u 5 % pacientů a pouze v 1. roce, což je dané vstupem nových terapeutických intervencí do systému úhrad (nivolumab, avelumab). Ze stejného důvodu je SOC uvažována nově pouze v kombinaci s avelumabem.

#### ***Náklady***

Ústav uvádí, že v předložené analýze žadatel uvažoval, náklady na EV ve výši 13 937,84 Kč na balení 20 MG a 20 906,77 Kč na balení 30 MG. Dle aktuálních cenových referencí vyhledaných Ústavem jsou náklady na balení ve výši 13 091,72 Kč na balení 20 MG a 19 637,58 Kč na balení 30 MG, tedy o 6 % nižší než uvažované žadatelem. Ústav proto přistoupil k vlastnímu přepočtu.

Žadatel uvažoval náklady EV+P a NIVO+GEM+CIS vycházejí z modelu porovnávající tyto dva přípravky. Ústav k tomu uvádí, že náklady na EV+P ve scénáři s NIVO+GEM+CIS jsou zatíženy nejistotou, jelikož vycházejí z ramene SOC z podkladové studie EV-302 s následným uplatněním HR dle NMA. Ústav proto ve svém přepočtu uvažoval náklady na EV+P dle scénáře analýzy nákladové efektivity ve srovnání s SOC předložené v odpovědi na výzvu k součinnosti dne 1. 3. 2025, identicky jako v 1. hodnotící zprávě. Ostatní náklady uvažoval Ústav dle žadatele.

Žadatel v aktualizované analýze kromě přímých farmaceutických nákladů uvažoval i ostatní farmaceutické náklady. Tento postup je v souladu s metodikou SP-CAU-027. Žadatel nespécifikoval, jaké náklady jsou zahrnuté. Ústav předpokládá, že se jedná o náklady vycházející z analýzy nákladové efektivity (kapitola „Ostatní náklady“). **Pro stanovení trvalé úhrady bude Ústav požadovat podrobný popis nákladů, včetně nefarmaceutických.** Pro odstranění nejistoty Ústav v analýze senzitivity představil scénář bez zahrnutí ostatních nefarmaceutických nákladů.

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na pembrolizumab (LP KEYTRUDA) v následné léčbě jsou ovlivněny finančními ujednáními. Uzavřená finanční ujednání se netýkají terapie pembrolizumabem v kombinaci s LP PADCEV, Ústav tedy nepovažuje za relevantní uvedené finanční ujednání na LP KEYTRUDA pro kombinaci v ramenu hodnocené intervence (LP PADCEV + LP KEYTRUDA).

Rovněž jsou uzavřenými finančními ujednáními ovlivněny náklady na léčivé látky nivolumab a avelumab, které jsou součástí komparátorových režimů NIVO+GEM+CIS (LP OPDIVO) a ChT+AM (LP BAVENCIO). Uvažované náklady tak nejsou relevantní.

## Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu (snížení nákladů na LP PADCEV o 6 %)

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět intervence bez	Počet nově léčených pacientů NIVO+GEM+CIS	116	116	116	116	116
	Počet nově léčených pacientů ChT+AM	122	134	134	134	134
	Počet nově léčených pacientů gemcitabin + paklitaxel	13	0	0	0	0
	Náklady NIVO+GEM+CIS (Kč)	153 027 045	201 301 187	201 732 054	202 052 401	202 305 541
	Náklady ChT+AM (Kč)	67 424 866	124 378 951	157 888 760	177 642 558	190 135 694
	Náklady gemcitabin + paklitaxel (Kč)	1 414 124	308 997	308 997	308 997	308 997
	<b>Náklady celkem (Kč)</b>	<b>221 889 149</b>	<b>325 990 396</b>	<b>359 931 073</b>	<b>380 005 218</b>	<b>392 751 493</b>
Svět s intervencí	Počet nově léčených pacientů NIVO+GEM+CIS	63	44	31	31	31
	Počet nově léčených pacientů ChT+AM	63	44	31	31	31
	Počet nově léčených pacientů gemcitabin + paklitaxel	13	0	0	0	0
	Počet nově léčených pacientů EV+P	113	163	188	188	188
	Náklady NIVO+GEM+CIS (Kč)	82 583 403	83 860 266	59 760 545	54 653 291	54 691 533
	Náklady ChT+AM (Kč)	34 630 132	49 936 037	49 873 084	49 011 568	49 030 745
	Náklady gemcitabin + paklitaxel (Kč)	1 414 124	308 997	308 997	308 997	308 997
	Náklady EV+P (Kč)	324 983 876	596 324 353	752 128 611	809 659 563	835 487 678
	<i>Z toho náklady LP PADCEV (Kč)</i>	<i>138 008 087</i>	<i>247 920 793</i>	<i>326 393 186</i>	<i>365 244 576</i>	<i>384 086 928</i>
	<b>Náklady celkem (Kč)</b>	<b>443 611 535</b>	<b>730 429 653</b>	<b>862 071 237</b>	<b>913 633 419</b>	<b>939 518 953</b>
<b>Dopad na rozpočet (Kč)</b>	<b>221 722 386</b>	<b>404 439 257</b>	<b>502 140 164</b>	<b>533 628 201</b>	<b>546 767 460</b>	
Dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč) (bez uvažování ostatních nákladů)		224,7	408,3	505,7	536,9	550,1

### Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 20. 10. 2025 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl431416/2025) v dokumentu *OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ\_Odpověď na Výzvu k součinnosti\_Padcev\_2025-10-20.pdf*. Výsledek tohoto scénáře je příznivější než veřejný scénář dle žadatele, nicméně nezohledňuje snížené náklady na LP OPDIVO a LP BAVENCIO a tento scénář nevychází z nastavení základního scénáře v kapitole *Výsledky a nejistota analýzy*.

Na základě výsledku tohoto scénáře nelze uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť nevychází z metodicky správného nastavení.

Výsledné náklady na VILP s navrženým finančním ujednáním rozhodné pro účely této smlouvy lze odvodit aplikací uvažovaného poklesu nákladů na hodnocenou intervenci (Tabulka C-1 Náklady na LP Padcev) na základní scénář Ústavu prezentovaný v kapitole *Výsledky a nejistota analýzy* (řádek „z toho náklady LP PADCEV“), dle vzorce níže: „Z toho náklady LP PADCEV“ (138 008 087 Kč) v 1. roce (viz tabulka v části *Výsledek a nejistota analýzy* 1. rok)

\*(krát)

Návrh finančního ujednání v OT (č. j. sukl431416/2025; Tabulka C-1 Náklady na LP Padcev) / 13 091,72 Kč na balení 20 MG, resp. 19 637,58 Kč na balení 30 MG (veřejné náklady na balení uvažovaných pro výpočet BIA)

Shodně postupovat i pro přepočítání pro 2–5. rok analýzy.

Na základě výsledku tohoto scénáře by bylo možno uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly dne 15. 6. 2026 (č. j. sukl199203/2026) předloženy předmětné smlouvy.

### Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na pembrolizumab, nivolumab a avelumab, které jsou ovlivněny finančním ujednáním. Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 **nemohl porovnat, zda kalkulovaný dopad na rozpočet je ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený či vyšší**. Pro úplnost však Ústav v tabulce níže provedl srovnání se skutkově obdobnými případy.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS224333/2013	INLYTA	karcinom ledviny	2-4 miliony Kč
SUKLS184898/2015	OPDIVO	karcinom ledviny	39-92 miliony Kč
SUKLS59815/2016	EVEROLIMUS	karcinom ledviny	úspora 25,2 mil. Kč ročně
SUKLS302539/2016	CABOMETYX	karcinom ledviny	dohoda s plátcí
SUKLS190182/2018	OPDIVO	skvamocelulární karcinom hlavy a krku, karcinom ledviny	dohoda s plátcí
SUKLS29313/2019	CABOMETYX	karcinom ledviny	dohoda s plátcí
SUKLS87665/2020	BAVENCIO	karcinom ledviny	dohoda s plátcí
SUKLS49920/2021	KEYTRUDA	uroteliální karcinom	dohoda s plátcí
SUKLS218767/2022	OPDIVO	uroteliální karcinom	113,7-110,6 milionů Kč
SUKLS238298/2024	OPDIVO	uroteliální karcinom	dohoda s plátcí
SUKLS314655/2024	BAVENCIO	uroteliální karcinom	dohoda s plátcí

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující. V případě, že stanovení úhrady léčivému přípravku s výše uvedeným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě**

**pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami. Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

**Ústav dne 5. 2. 2026 takové vyjádření účastníka VZP (č. j. sukl58861/2026) obdržel. V dalším průběhu správního řízení však byla Ústavu dne 15. 6. 2026 předložena smluvní ujednání zajišťující akceptovatelný dopad na rozpočet, která žadatel uzavřel s účastníkem VZP (č. j. sukl199203/2026). Vzhledem k tomu Ústav považuje dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem.**

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

### **Závěr analýzy**

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku PADCEV (enfortumab vedotin) v kombinaci s pembrolizumabem (EV+P) ve srovnání s komparátory SOC, režimy NIVO+GEM+CIS, ChT+AM a režimem gemcitabin+paklitaxel u dospělých pacientů s doposud neléčeným pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem odhaduje 113 až 188 pacientů ročně zahajujících léčbu (kumulativně 113 až 840) a ukazuje výsledek ve výši 221,7 až 546,8 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené v kapitole „*Posouzení výše dopadu na rozpočet*“ považovat za souladný s veřejným zájmem.

## **PODMÍNKY ÚHRADY**

### **Žadatelem navrhované podmínky úhrady**

**S**

**P:** Enfortumab vedotin je v kombinaci s pembrolizumabem indikován v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1), kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu. Léčba probíhá do progresu onemocnění (v případě pembrolizumabu do progresu verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo do nepřijatelné toxicity. V případě nutnosti ukončení léčby jedním léčivem z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání druhým léčivem. Léčba pembrolizumabem je hrazena v počtu maximálně 35 cyklů.

### **Ústavem stanovené podmínky úhrady**

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje LP PADCEV tyto podmínky úhrady (změny oproti návrhu žadatele jsem vyznačeny tučným písmem):

**S**

**P:** Enfortumab vedotin je v kombinaci s pembrolizumabem **hrazen** v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1), kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu. Léčba **je hrazena** do progresu onemocnění (v případě pembrolizumabu do **potvrzení** progresu **onemocnění** verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo do nepřijatelné

toxicity. V případě nutnosti ukončení léčby jedním léčivem z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání druhým léčivem. Léčba pembrolizumabem je hrazena v počtu maximálně 35 cyklů.

### **Odůvodnění podmínek úhrady**

#### Preskripční omezení:

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „S“. Navíc uvedený léčivý přípravek je posouzen Ústavem jako vysoce inovativní a mezi podmínkami úhrady těchto přípravků je dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vždy podání na specializovaném pracovišti. Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku symbol „E“ (nepřenositelnost preskripce), protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto pracovištích předepisoval uvedený léčivý přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

#### Indikační omezení:

Stanovené indikační omezení je v souladu se zněním platného SmPC léčivého přípravku PADCEV, doporučenými postupy a reflektuje některé charakteristiky pacientů zařazených do registrační studie (ECOG 0-1, léčba do progresse onemocnění).

### **K výroku 1.**

#### **Ústav léčivý přípravek:**

<b>kód SÚKL:</b>	<b>název:</b>	<b>doplňk názvu:</b>
0255588	PADCEV	20MG INF PLV CSL 1

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 enfortumab vedotin v léčbě první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem.**

Ústav v probíhající správě řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky enfortumab vedotin v léčbě první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem, a proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 10 618,66 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 je nižší návrh žadatele (11 639,71 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

## S

**P:** Enfortumab vedotin je v kombinaci s pembrolizumabem hrazen v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1), kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu. Léčba je hrazena do progrese onemocnění (v případě pembrolizumabu do potvrzení progrese onemocnění verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo do nepřijatelné toxicity. V případě nutnosti ukončení léčby jedním léčivem z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání druhým léčivem. Léčba pembrolizumabem je hrazena v počtu maximálně 35 cyklů.

### Odůvodnění:

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

## K výroku 2.

### Ústav léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0255589	PADCEV	30MG INF PLV CSL 1

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 enfortumab vedotin v léčbě první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem.**

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky enfortumab vedotin v léčbě první linie pokročilého uroteliálního karcinomu v kombinaci s pembrolizumabem, a proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 15 927,99 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 je nižší návrh žadatele (17 459,57 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

## S

**P:** Enfortumab vedotin je v kombinaci s pembrolizumabem hrazen v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1), kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu. Léčba je hrazena do progrese onemocnění (v případě pembrolizumabu do potvrzení progrese onemocnění verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo do nepřijatelné toxicity. V případě nutnosti ukončení léčby jedním léčivem z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání druhým léčivem. Léčba pembrolizumabem je hrazena v počtu maximálně 35 cyklů.

### Odůvodnění:

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

**Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky splňují kritéria uvedená v ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění, lze je považovat za vysoce inovativní léčivé přípravky. Dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 3 let ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.**

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve 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 předběžně 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  
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace  
Státního ústavu pro kontrolu léčiv