



Vyvěšeno dne: 20. 10. 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 pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), v souladu s tímto zákonem a ustanoveními zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav na základě ustanovení § 51 odst. 3 správního řádu zamítá žádost účastníka řízení:

Pfizer Europe MA EEIG

IČ: 696658156

Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles,

Belgické království

Zastoupen:

Swixx Biopharma s.r.o.

IČ: 06137521

Hybernská 5, 110 00 Praha 1

(dále jen „žadatel“ nebo „Pfizer“)

ze dne **27. 2. 2026** o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0250442	TUKYSA	50MG TBL FLM 88
0250443	TUKYSA	150MG TBL FLM 84

ve správním řízení sp. zn. SUKLS95234/2026 vedeném, vedle žadatele, s těmito účastníky:

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321
Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 - Vinohrady

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Odůvodnění

Dne 27. 2. 2026 byla Ústavu doručena žádost účastníka Pfizer o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0250442	TUKYSA	50MG TBL FLM 88
0250443	TUKYSA	150MG TBL FLM 84

(dále jen „TUKYSA“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS95234/2026 (ve věci stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady na žádost a změny maximální ceny výše uvedených léčivých přípravků ex offio).

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.

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. Tato lhůta byla usnesením č. j. sukl102155/2026 ze dne 4. 3. 2026 prodloužena do 19. 3. 2026. V této lhůtě obdržel Ústav níže uvedené podání žadatele.

Dne 4. 3. 2026 Ústav pod č. j. sukl102648/2026 obdržel podání žadatele, ve kterém předkládá nový důkaz. Podklad byl do spisu založen v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal podání na vědomí.

Dne 24. 3. 2026 Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl122070/2026 cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše úhrady.

Dne 21. 4. 2026 vyzval Ústav účastníka Pfizer k součinnosti poskytování informací spočívající v doložení klinických podkladů a k tomu mu usnesením č. j. sukl148443/2026 stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení tohoto usnesení.

Dne 4. 5. 2026 obdržel Ústav pod č. j. sukl160300/2026 podání účastníka Pfizer obsahující odpověď na výše uvedenou výzvu k součinnosti a doložil prodloužení střední doby přežití bez progresu. Některé dokumenty byly do spisu založeny v režimu obchodního tajemství.

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

Dne 5. 5. 2026 Ústav žadateli sdělil, že vybrané dokumenty, jím označené jako obchodní tajemství z výše uvedené odpovědi na výzvu k součinnosti, jsou publikovány a je možno je dohledat prostřednictvím internetového prohlížeče Google. Z tohoto důvodu zůstanou ve spise přístupné.

Dne 12. 6. 2026 Ústav pod č. j. sukl196879/2026 obdržel podání žadatele, ve kterém předkládá cenový certifikát potvrzující správné referenční ceny z Nizozemska.

Ústav uvádí, že důkazy posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Nizozemsko

K tomu Ústav uvádí, že předložený cenový certifikát účastníka Pfizer ze dne 10. 6. 2026 má charakter čestného prohlášení, které bez dalšího neprokazuje nesprávnost Ústavem zjištěných cenových referencí (ze dne 10. 3. 2026) dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Pro rozporování Ústavem zjištěných cenových

referencí je nezbytné, aby účastník Pfizer předložil validní důkaz, který by prokazoval opak zjištění Ústavu dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Takovým důkazem může být např. faktura ke dni zjištění cen Ústavem. Pokud účastník Pfizer nedisponoval fakturou přímo z rozhodného data, mohla být prodejní faktura datována i mimo datum zjištění ceny Ústavem, musela by však společně s dalšími navrženými důkazy prokázat odlišnost ke dni zjištění ceny Ústavem. V situaci, kdy účastník Pfizer nedisponuje žádnou fakturou, lze odlišnost prokázat i dalšími důkazy, např. sdělením autority v dané zemi, případně potvrzením distributora o výši obchodní přírážky. Vzhledem k tomu, že účastník Pfizer takové důkazy nepředložil, vyhodnotil Ústav předložený cenový certifikát jako neprůkazný.

Dne 29. 6. 2026 vydal Ústav hodnotící zprávu (HZ) č. j. sukl211393/2026, ve které po provedeném zhodnocení žádosti na základě posouzení předložených důkazů dospěl k závěru, že v požadované indikaci není splněna podmínka vysoké inovativnosti daná ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav proto navrhl v této hodnotící zprávě žádost o stanovení druhé dočasné úhrady podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění v souladu s ustanovením § 51 odst. 3 správního řádu zamítnout, neboť žádosti o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady nelze vyhovět. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl211409/2026 ze dne 29. 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.

Dne 16. 7. 2026 byla Ústavu doručena pod č. j. sukl226348/2026 žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení, a to na 60 dní nebo do doručení vyjádření se k druhé hodnotící zprávě, podle toho, která situace nastane dříve.

Dne 16. 7. 2026 Ústav usnesením č. j. sukl226461/2026 předmětné správní řízení dle požadavku účastníka Pfizer přerušil do 18. 9. 2026.

Dne 6. 8. 2026 Ústav pod č. j. sukl244637/2026 obdržel podání žadatele, ve kterém se vyjadřuje k HZ. Část podání byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství.

Účastník Pfizer uvádí, že Ústav v předmětné HZ nezpochybňuje, že předložené nepřímé srovnání metodou matching-adjusted indirect comparison (MAIC) prokazuje statisticky významný a robustní relativní přínos kombinace tukatinib + trastuzumab + kapecitabin oproti relevantní hrazené léčbě lapatinib + kapecitabin v parametru přežití bez progresse onemocnění (PFS).

Ústav naopak nepovažuje za dostatečně průkazné, že z HR zjištěného v rámci MAIC lze v daném případě aproximačně odvodit prodloužení mediánu PFS nejméně o 3 měsíce a jako konkrétní nedostatky identifikuje nedostatečné doložení předpokladu proporcionality rizik a vhodnosti tvaru funkcí přežití pro použitou aproximaci; Účastník Pfizer proto předkládá doplňující analýzy provedené na datech použitého MAIC, které přímo ověřují výše uvedené předpoklady.

K tomu Ústav uvádí, že původně neakceptoval postup žadatele s využitím aproximace mediánu přežití pomocí vzorce:

$$M_{HI} \approx M_C / HR \quad (1)$$

kde HI je hodnocená intervence, C komparátor, M medián a HR hazard ratio. Ústav měl k využití tohoto vzorce výhrady ohledně metodické správnosti tohoto postupu. Ústav konkrétně namítal, že provedený postup je teoreticky

uplatnitelný jen ve velice specifických případech, zejména v onkologii, kdy platí exponenciální trend funkce přežití u obou ramen a je dodržena proporcionalita rizik. Žadatel v odpovědi na výzvu předložil statistické testy, které měly potvrdit proporcionalitu rizik sledovaných ramen. Předložené statistické testy skutečně mluvily ve prospěch platnosti proporcionality rizik, přestože graf log-kumulativních rizik neukazoval ideální rovnoběžný průběh křivek a Schoenfeldova rezidua nevykazovala čistě nezávislý trend, nýbrž nejdříve klesala a poté stabilně rostla, což Grambsch–Therneau test často vyhodnotí jako statisticky nevýznamné. Ústav však spatřuje zásadní limitaci v rozporu těchto důkazů s celkovým kontextem dané analýzy přežití. Žadatel se totiž snažil dokázat, že v tomto případě lze využít vzorec (1). S jeho použitým postupem však došel k hodnotě rozdílu v mediánech, která byla v rozporu s hodnotou, kterou Ústav odečetl vizuálně z poskytnutého grafu srovnávacího příslušné K-M křivky. Ústav je toho názoru, že v případě analýzy typu MAIC, jejímž výsledkem je mimo jiné i konstrukce nové K-M křivky hodnocené intervence z IPD dat, jsou dodatečné výpočty využívající HR z MAIC pro odvození mediánu PFS nadbytečné a do analýzy a interpretace výsledků vnášejí dodatečný bias. V průběhu správního řízení nebyla žadatelem předložena číselná hodnota mediánu PFS pro hodnocenou intervenci získaná z analýzy typu MAIC, která by z pohledu Ústavu měla být hodnotou pro odvození, zda byla splněna podmínka prodloužení střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce, případně k ověření, zda se různými metodami získávají konzistentní hodnoty mediánu PFS.

Ústav tak nepovažuje za spolehlivé použít k odhadu mediánu hodnocené intervence přepočtení pomocí HR. Samotná platnost proporcionality rizik pak tento rozpor nemůže obhájit.

Ústav s ohledem na výše uvedené nemůže považovat za přesvědčivé odvození mediánu postupem, který žadatel uplatnil.

Metodika odhadu MR

Žadatel souhlasí s Ústavem, že HR a MR nejsou obecně zaměnitelné statistické veličiny, nicméně z důvodů detailně uvedených v jeho podání ze dne 4. 5. 2026 a vzhledem k evidenci uvedené níže se domnívá, že v tomto konkrétním případě aproximaci vycházející ze vztahu $M_{HI} \approx M_C / HR$, kde M_{HI} představuje odhad mediánu PFS hodnocené intervence; M_C medián PFS komparátoru; HR poměr rizik hodnocené intervence vůči komparátoru; dle publikace Cortés 2014 použít lze, jelikož předpoklady umožňující tuto aproximaci byly splněny.

Žadatel plně respektuje výhradu Ústavu, že uvedený vztah není obecně platný a jeho použitelnost je třeba posoudit s ohledem na stabilitu relativního léčebného efektu v čase, proporcionalitu rizik, tvar křivek přežití a konzistenci výsledku napříč alternativními modelovými přístupy.

K tomu Ústav uvádí, že k racionalitě odhadu MR ve vztahu ke konstruované K-M křivce hodnocené intervence v analýze typu MAIC se vyjádřil výše. Nadto uvádí, že medián PFS hodnocené intervence nelze obecně odvodit pouze z hodnoty HR a mediánu PFS komparátoru. Ani splnění předpokladu proporcionality rizik samo o sobě nepostačuje k odůvodnění přepočtu $M_{HI} = M_C / HR$. Uvedený vztah lze přesně odvodit za předpokladu exponenciálního rozdělení dob do události v obou ramenech, tedy při konstantním hazardu v čase v každém z nich. Na tento předpoklad při vysvětlení teoretické ekvivalence HR a poměru mediánů upozorňují také Cortés et al. (2014), na které žadatel odkazuje. Pokud se hazard v čase zvyšuje nebo snižuje, uvedená rovnost obecně neplatí. Použitelnost tohoto vztahu jako aproximace je proto třeba odůvodnit pro konkrétní posuzovaná data.

V exponenciálním modelu je hazard v každém rameni konstantní v čase. Pro teoretické rameno g platí:

$$S_g(t) = e^{-\lambda_g t}$$

$$M_g = \ln(2) / \lambda_g$$

kde $S_g(t)$ označuje pravděpodobnost, že v rameni g do času t nenastala událost definovaná pro PFS; λ_g označuje konstantní hazard v rameni g ; t označuje čas od počátku sledování; M_g označuje medián doby do definované události v rameni g .

Označuje-li HI hodnocenou intervenci a C komparátor a je-li HR definováno jako λ_{HI}/λ_C , kde λ_{HI} a λ_C představují konstantní hazard v příslušných ramenech, platí v exponenciálním modelu přesně:

$$M_{HI} = \frac{M_C}{HR}$$

$$HR = \frac{M_C}{M_{HI}}$$

HR tedy v exponenciálním modelu odpovídá poměru mediánu PFS komparátoru k mediánu PFS hodnocené intervence; opačně definovaný poměr mediánů odpovídá převrácené hodnotě HR.

Naproti tomu model proporcionálních rizik předpokládá vztah:

$$h_{HI}(t) = HR \times h_C(t)$$

kde $h_{HI}(t)$ a $h_C(t)$ představují okamžitý hazard v čase t v rameni hodnocené intervence, resp. v rameni komparátoru, a HR je v čase konstantní poměr těchto hazardů. Základní hazard $h_C(t)$ však může být v čase proměnlivý. Z proportionality rizik proto nevyplývá exponenciální průběh funkce přežití. Samotné neprokázání porušení předpokladu proportionality rizik navíc nelze považovat za potvrzení jeho platnosti a v žádném případě jím nelze doložit konstantní hazard v jednotlivých ramenech.

Ústav nepovažuje použitelnost uvedené aproximace pro posuzovaná data za dostatečně doloženou. Žadatel dostatečně nedoložil soulad dat s předpokladem exponenciálního rozdělení dob do události v obou ramenech ani to, že použitý přepočet poskytuje při případném nesplnění tohoto předpokladu dostatečně přesný odhad rozdílu mediánů PFS. Samotné neprokázání porušení proportionality rizik ani odkaz na publikaci Cortés et al. (2014) k odůvodnění spolehlivosti tohoto přepočtu nepostačují. Takto vypočtený odhad proto sám o sobě nepostačuje k prokázání splnění zákonné podmínky nejméně tříměsíčního prodloužení střední doby přežití bez progresu.

Proporcionalita rizik, Schoenfeldova rezidua a LML graf

Účastník Pfizer doplnil statistickou a grafickou diagnostiku proportionality rizik. Konkrétně se vyjadřuje ke Coxovu modelu proporcionálních rizik a diskutuje proporcionalitu rizik, která byla ověřena pomocí diagnostiky založené na globálním testu a Schoenfeldových reziduích.

Účastník Pfizer je toho názoru, že žádný z těchto podkladů neidentifikoval významné porušení proportionality rizik a považuje proto výhradu Ústavu, že proporcionalita nebyla spolehlivě doložena, za odstraněnou. Nově předložené důkazy odpovídají běžně používaným diagnostickým postupům pro posouzení vhodnosti Coxova modelu a proporcionality rizik.

Jak již Ústav uvedl výše, dodatečné statistické analýzy za situace, kdy je medián PFS k dispozici z předložené analýzy typu MAIC, považuje za nadbytečné a vnášející dodatečný bias pro hodnocení. Nadto Ústav uvádí, že předložená statistická a grafická diagnostika doplňuje podklady pro posouzení předpokladu proportionality rizik. Globální test nevedl při obvykle používané hladině významnosti k zamítnutí nulové hypotézy proportionality rizik. Graf Schoenfeldových reziduí a log-minus-log (LML) graf podle žadatele rovněž neukazují zjevné známky porušení tohoto předpokladu. Ústav uznává, že tyto výsledky podporují přiměřenost použití jednoho souhrnného HR k vyjádření relativního léčebného účinku.

Výsledek testu je však třeba interpretovat s ohledem na jeho schopnost zachytit případné odchylky od proporcionality rizik. Nezamítnutí nulové hypotézy znamená, že test v dostupných datech neprokázal porušení tohoto předpokladu, nikoli že potvrdil jeho platnost.

Proporcionalitu rizik je zároveň nutné odlišit od předpokladů potřebných pro použitý přepočít na medián PFS. I při konstantním poměru hazardů mezi rameny se mohou samotné hazardy v čase měnit. Jak Ústav vysvětlil výše, ze samotné proporcionality proto nevyplývá, že medián PFS hodnocené intervence odpovídá mediánu PFS komparátoru dělenému hodnotou HR. Přesnost tohoto přepočtu je třeba doložit s ohledem na tvar funkcí přežití v posuzovaných datech.

Předložená diagnostika tak poskytuje podporu pro použití souhrnného HR, sama však neověřuje přesnost jeho převodu na absolutní rozdíl mediánů PFS. Doplnění proto snižuje nejistotu týkající se proporcionality rizik, ale bez dalšího neodstraňuje výhradu Ústavu k doložení spolehlivosti odhadu absolutního prodloužení mediánu PFS.

Ověření závislosti výsledků na volbě modelu

Žadatel poukazuje na podobné odhady relativního účinku získané několika modely, konkrétně Coxovým, Weibullovým a Gompertzovým modelem. Parametrické křivky zároveň vykazují dobrou vizuální shodu s pozorovanými Kaplan-Meierovými daty. Žadatel odkazuje na vysokou robustnost výsledků Coxova modelu založeného na proporcionalitě rizik, který snižuje nejistotu spojenou s výsledky a předpoklady založenými na použitém MAIC.

Jak již Ústav uvedl výše, dodatečné statistické analýzy za situace, kdy je medián PFS k dispozici z předložené analýzy typu MAIC, považuje za nadbytečné a vnášející dodatečný bias pro hodnocení. Nadto Ústav uvádí, že Coxův, Weibullův a Gompertzův model poskytují podobné hodnoty HR. Tyto výsledky podporují závěr, že odhad relativního léčebného účinku není výrazně závislý na volbě některého z uvedených modelů. Neznamená to však, že modely poskytují také podobné mediány PFS nebo obdobný rozdíl mediánů mezi hodnocenou intervencí a komparátorem. Ústav nadto zastává názor, že v tomto řízení ani doplnění mediánů PFS z Weibullova a Gompertzova modelu nelze použít pro tvrzení, že modely podporují výsledek žadatelova přepočtu na medián PFS, protože v situaci, kdy lze medián PFS dodat z analýzy typu MAIC, není takový postup správný.

Ústav dále porovnal žadatelem aproximačně odvozený výsledek s Kaplanovou–Meierovou křivkou hodnocené intervence v obrázku 7 na str. 14 původního MAIC reportu ze dne 30. 9. 2022. Jde o křivku tukatinibového ramene po převážení na charakteristiky populace studie NALA, tedy o křivku odpovídající předloženému MAIC. Medián PFS odpovídá času, kdy křivka dosáhne úrovně přežití bez progresu 50 %. Poloha tohoto bodu na vážené křivce neodpovídá hodnotě mediánu odvozené žadatelovým přepočtem $M_{HI} = \frac{M_C}{HR}$. Zjištěný nesoulad zpochybňuje spolehlivost použitého přepočtu a vyžaduje vysvětlení. To může poskytnout zejména numerický odhad mediánu z vážených dat, který však nebyl předložen.

Předložené porovnání hodnot HR tedy podporuje stabilitu odhadu relativního účinku, ale neověřuje správnost odhadu absolutního rozdílu mediánů PFS. Ústav proto nadále nepovažuje spolehlivost tohoto odhadu za dostatečně doloženou.

Podpůrná analýza RMST

Žadatel předložil jako podpůrný důkaz analýzu omezené střední doby přežití (RMST). RMST představuje průměrnou dobu přežití bez progresu v předem definovaném časovém horizontu (12, 18 a 24 měsíců) a využívá informace z celé Kaplan-Meierovy křivky. Z tohoto důvodu je RMST považován za robustnější ukazatel absolutního léčebného přínosu než samotné srovnání mediánů. Výsledky ukazují, že při delším sledování přesahuje rozdíl střední doby přežití bez progresu hranici 3 měsíců a tento přínos zůstává stabilní. Žadatel uvádí, že Coxův model, parametrické modely a RMST používají rozdílné statistické koncepty, přesto všechny podporují významný klinický přínos tukatinibu, což opět snižuje nejistotu pozorovaných výsledků.

K tomu Ústav uvádí, že dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, na základě kterého žadatel prokazuje, že LP TUKYSA splňuje podmínky vysoce inovativního léčivého přípravku, je v případě, kdy primárním klinicky významným parametrem klinické studie je přežití bez progresu, požadováno, aby mimo jiné došlo k prodloužení střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce. Prodloužení střední doby přežití bez progresu, rovněž také označováno jako medián PFS, je standardním parametrem, který je hodnocený v klinických studiích a určuje čas, kdy přežití bez progresu dosahuje 50 % subjektů hodnocení. Ústav je toho názoru, že analýza RMST vyjadřuje **průměrnou dobu přežití bez progresu** do zvoleného časového horizontu, nikoliv střední dobu přežití bez progresu, která byla hodnocena již v samotné analýze typu MAIC, přičemž žadatel neposkytl konkrétní hodnoty mediánu PFS pro hodnocenou intervenci z této analýzy.

Rozhodovací praxe ve věci LP PADCEV

Žadatel poukazuje na 2. hodnotící zprávu ve správním řízení sp. zn. SUKLS325499/2024, v níž Ústav při posouzení LP PADCEV akceptoval odvození mediánu celkového přežití z hazard ratio. Žadatel má za to, že uvedený přístup nelze odmítnout jako principiálně nepřipustný. Rozhodující musí být, zda jsou v konkrétním případě dostatečně doloženy jeho předpoklady.

K tomu Ústav uvádí, že ve správním řízení sp. zn. SUKLS325499/2024 bylo při posouzení LP PADCEV akceptováno odvození mediánu celkového přežití z hodnoty HR, získaného z publikované analýzy typu NMA (Bayesovská analýza) umožňující srovnání přes společný komparátor. Ústav konstatuje, že u tohoto typu analýzy, na rozdíl od nepřímého srovnání analýzy typu MAIC hodnoceného v předmětném správním řízení, nedochází k vážení IPD dat hodnocených intervencí na publikovaná data komparátorů a konstrukci vlastních K-M křivek pro srovnání. Ve druhé hodnotící zprávě ze dne 22. 1. 2026, č. j. sukl33585/2026, Ústav při porovnání kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab s režimem nivolumab + gemcitabin + cisplatina uvedl odvozený medián OS 31,4 měsíce oproti mediánu 21,7 měsíce u komparátoru, tedy prodloužení o 9,7 měsíce a o 44,7 %. Ústav tuto skutečnost nezpochybňuje. Souhlasí rovněž s žadatelem, že samotný princip aproximačního odvození mediánu z HR nelze označit za obecně nepřipustný. Přijetí takového odhadu však závisí na tom, zda dostupné podklady v konkrétním případě dostatečně podporují závěr o splnění posuzované zákonné podmínky.

Pro vypořádání námítky je proto třeba zohlednit také podklady, které citované hodnotící zprávě předcházely. Již ve výzvě k součinnosti ze dne 24. 9. 2025 Ústav upozornil, že původně předložené porovnání mediánů OS vychází z naivního srovnání dvou různých klinických studií, a že samotné vyjádření účinku prostřednictvím HR nepostačuje k posouzení požadovaného prodloužení střední doby celkového přežití. Účastníka řízení sp. zn. SUKLS325499/2024 Astellas Pharma proto vyzval k předložení validního nepřímého srovnání, které umožní tento přínos posoudit. Ani ve správním řízení sp. zn. SUKLS325499/2024 tak Ústav nepovažoval doložení relativního účinku pomocí HR samo o sobě za dostatečný průkaz požadovaného absolutního prodloužení přežití.

V odpovědi na výše uvedenou výzvu k součinnosti ze dne 20. 10. 2025 účastník řízení sp. zn. SUKLS325499/2024 Astellas Pharma předložil vedle přepočtu mediánu z HR další podklady vztahující se k posouzení absolutního přínosu. Ve veřejné části odpovědi porovnal vstupní charakteristiky pacientů ve studiích EV-302 a CheckMate901 a výsledky jejich kontrolních ramen. Ústav následně ve druhé hodnotící zprávě při popisu tohoto nepřímého srovnání konstatoval, že mezi porovnávanými populacemi nejsou zásadní odlišnosti, a poukázal také na podobné mediány OS v kontrolních ramenech, konkrétně 18,7 a 18,9 měsíce. Toto posouzení se vztahovalo k populaci pacientů způsobilých k léčbě cisplatinou.

Pro předmětné správní řízení je podstatné zejména to, že odpověď účastníka řízení sp. zn. SUKLS325499/2024 Astellas Pharma obsahovala rovněž ověření závislosti výsledku na parametrizaci základní křivky přežití, kterou bylo potřeba rekonstruovat (v porovnání s předmětným správním řízením analýza typu MAIC již poskytuje K-M křivky hodnocené intervence po adjustaci). V části B-1.1.2.2 a v tabulce B-2 na stranách 10–12 veřejné odpovědi byly

předloženy mediány OS obou porovnávaných režimů, jejich rozdíly a procentní prodloužení přežití pro sedm modelových variant. Žadatel použil exponenciální, Weibullovu, Gompertzovu, gama, zobecněnou gama, log-normální a log-logistickou parametrizaci. U těchto variant se rozdíl modelových mediánů pohyboval od 7,2 do 12,0 měsíce a procentní prodloužení střední doby celkového přežití od 31,0 do 48,8 %. Při použitých vstupech tedy všechny předložené varianty poskytovaly bodové výsledky překračující jak požadované tříměsíční prodloužení, tak požadované třicetiprocentní prodloužení střední doby celkového přežití.

Význam tohoto doplnění spočíval v možnosti posoudit, zda změna tvaru základní křivky ovlivňuje závěr o splnění zákonného kritéria. Nešlo pouze o porovnání hodnot HR, ale o doložení, že dochází k prodloužení střední doby celkového přežití o alespoň 30 %. Současně je třeba uvést, že tyto varianty vycházely ze společného modelového postupu, v němž byly křivky porovnávaných režimů odvozovány z křivky standardní léčby pomocí příslušných HR. Nepředstavovaly proto nezávislé klinické důkazy ani samy o sobě neprokazovaly přesnou platnost vztahu $M_{HI} = \frac{M_C}{HR}$. Poskytovaly však konkrétní podpůrnou informaci o tom, jak se při změně parametrizace mění odhady mediánů a zda se mění také závěr o překročení posuzovaných hranic. Přijetí odhadu ve správním řízení sp. zn. SUKLS325499/2024 je třeba posuzovat v kontextu tohoto souboru podkladů; nelze z něj dovodit obecnou zaměnitelnost HR a poměru mediánů ani automatickou přijatelnost stejného přepočtu u jiných dat. Nadto je potřeba konstatovat, že pro porovnání mediánu celkového přežití bylo nezbytné nejdříve získat K-M křivku pro porovnávané režimy aplikací HR z NMA na křivku standardní léčby.

*V předmětném správním řízení žadatel v části svého vyjádření předložil porovnání výsledků Coxova, Weibullova a Gompertzova modelu prostřednictvím hodnot HR a jejich intervalů spolehlivosti. Toto porovnání podporuje stabilitu odhadu relativního léčebného účinku. Neobsahuje však odpovídající odhady mediánů PFS obou modelů a jejich rozdílů, které by za jiných okolností (absence K-M křivek) umožnily posoudit, zda je závěr o nejméně tříměsíčním prodloužení PFS zachován také při různých modelových předpokladech. Na rozdíl od uvedeného doplnění ve správním řízení sp. zn. SUKLS325499/2024 tedy žadatel tímto porovnáním modelů přímo neověřil závislost závěru o absolutním prodloužení mediánu na tvaru funkce přežití. Navíc je, dle názoru Ústavu, tento postup nadbytečný s ohledem na to, že **samotná analýza typu MAIC již poskytuje K-M křivky, ze kterých lze získat medián PFS pro hodnocenou intervenci i komparátor** (medián PFS pro komparátor by měl být shodný s publikovaným mediánem PFS ze studie NALA).*

Závěrem žadatel shrnuje, že rozhodujícím nedostatkem identifikovaným Ústavem v předmětné HZ nebyla absence klinického účinku ani nedostatečný relativní přínos, ale nedostatečné doložení předpokladů použité aproximace absolutního prodloužení PFS. Dle názoru žadatele byla tato nejistota nyní podstatně redukována předložením výše uvedených podkladů. Na základě celkového souboru evidence má žadatel za to, že dostupné údaje dostatečně průkazně odůvodňují klinický přínos kombinace tukatinib + trastuzumab + kapecitabin oproti relevantní hrazené léčbě a umožňují považovat podmínky § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění za splněné.

K tomu Ústav uvádí, že dodatečně předložené podklady zohlednil jednotlivě i ve vzájemné souvislosti. Tyto podklady podporují závěr o relativním přínosu hodnocené intervence a doplňují informace o absolutním přínosu vyjádřeném prostřednictvím RMST. V průběhu správního řízení však nebylo s dostatečnou jistotou prokázáno, že ve srovnání s relevantním komparátorem – režimem lapatinib + kapecitabin – došlo v případě parametru přežití bez progresu současně k prodloužení střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce. Žadatel doposud nepředložil číselné vyjádření mediánu PFS pro hodnocenou intervenci i komparátor vycházející z nepřímého srovnání typu MAIC na úrovni IPD dat LP TUKYSA (č. j. sukl160300/2026). Z grafického srovnání K-M křivek získaných analýzou typu MAIC a vizuálního odečtu nevyplývá, že by byla splněna podmínka daná ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Zároveň další dodatečné podklady předložené žadatelem v průběhu správního řízení (např. Reakce na Hodnotící Zprávu; sp. zn. SUKLS95234/2026; č. j. sukl244637/2026) týkající se průkazu splnění

prodloužení střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce neposkytují obdobné výsledky, jako původně předložené K-M křivky nepřímého srovnání typu MAIC a z něj vizuálně odečtené přibližné mediány PFS (pozn. konkrétní číselné hodnoty mediánů žadatel nepředložil). Dále Ústav konstatuje, že medián PFS získaný na základě HR z MAIC (aproximačním výpočtem dle Cortés 2014²²) pro LP TUKYSA není podobný mediánu PFS pro LP TUKYSA při vizuálním odečtu z K-M křivky z nepřímého srovnání typu MAIC (pozn. konkrétní číselná hodnota mediánu nebyla žadatelem předložena) či mediánu PFS pro LP TUKYSA z přímého srovnání HER2CLIMB (při srovnání neadjustované a adjustované K-M křivky pro tukatinib, viz obrázek B-1 strana 5 obchodního tajemství odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 4. 5. 2026, č. j. sukl160300/2026). S ohledem na zachování obchodního tajemství Ústav nemůže uvést konkrétní hodnoty prezentovaných mediánů LP TUKYSA. Závěrem Ústav konstatuje, že žadatelem nebylo dostatečně věrohodně prokázáno prodloužení střední doby přežití do progresu alespoň o 3 měsíce ve srovnání s relevantním komparátorem.

Dne 7. 8. 2026 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 6. 8. 2026 pokračuje v předmětném správním řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [19. 5. 2026]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS67472/2022 vydané dne 18. 7. 2023, které nabylo právní moci dnem 9. 8. 2023.
3. Helena Chodounská; Romana Lojková. Nádorů přibylo, ale léčba se zlepšila. *Statistika & My* <https://statistikaamy.csu.gov.cz/nadoru-pribylo-ale-lecba-se-zlepsila> (2026).
4. Cardoso, F. *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann. Oncol.* **31**, 1623–1649 (2020).
5. Špaček, J. New treatment options for generalized HER2-positive breast cancer in higher-line systemic palliative therapy. *Klin. Onkol.* **38**, (2025).
6. Grinda, T. *et al.* Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* **6**, 100114 (2021).
7. Martínez-Sáez, O. & Prat, A. Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol. Pract.* **17**, 594–604 (2021).
8. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. 1. 3. 2026. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/32-12-zhoubny-novotvar-prsu-c50/>.
9. European Society for Medical Oncology. ESMO Clinical Practice Guidelines. HER2-positive Breast Cancer. 04/2025. Dostupné z: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/>.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Invasive Breast Cancer. 12. 6. 2026. Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
11. European Medicines Agency. Assessment report, LP. EMA/78409/2021. [16. 6. 2026] Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tukyasa>.
12. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Approval Package for: TUKYSA Tablets, for Oral Use.* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213411Orig1s000Approv.pdf (2020).
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive advanced breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. Technology appraisal guidance. 27. 4. 2022. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta786/chapter/1-Recommendations>.

14. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecard: Tucatinib, trastuzumab and capecitabine. (2025).
15. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). [A21-26] Tucatinib (breast cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. (2021).
16. Canada's Drug Agency / CDA-AMC. Tucatinib. (2021).
17. Zápis z panelu expertů (Advisory Board – LP ENHERTU), sp. zn. SUKLS335470/2021.
18. Murthy, R. K. *et al.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**, 597–609 (2020).
19. Curigliano, G. *et al.* Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann. Oncol.* **33**, 321–329 (2022).
20. ClinicalTrials.gov. *A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Capecitabine & Trastuzumab in Patients With Advanced HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02614794>.
21. Saura, C. *et al.* Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J. Clin. Oncol.* **38**, 3138–3149 (2020).
22. Cortés, J., González, J. A., Campbell, M. J. & Cobo, E. A hazard ratio was estimated by a ratio of median survival times, but with considerable uncertainty. *J. Clin. Epidemiol.* **67**, 1172–1177 (2014).
23. Český statistický úřad. Obyvatelstvo. Úmrtnostní tabulky, naděje dožití. [17. 6. 2026]. Dostupné z: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=statistiky&katalog=32592>.
24. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. [18. 6. 2026]. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Tukatinib je reverzibilní selektivní inhibitor tyrosinkinázy HER2. V testech buněčné signalizace je tukatinib více než 1000násobně selektivnější pro HER2 ve srovnání s receptorem epidermálního růstového faktoru (EGFR/HER1). *In vitro* tukatinib inhibuje fosforylaci HER2 a HER3, což má za následek inhibici signalizace buněčné proliferace a indukci smrti v nádorových buňkách řízených HER2. *In vivo* tukatinib inhibuje růst nádorů řízených HER2 a kombinace tukatinibu a trastuzumabu vykazuje ve srovnání se samotným tukatinibem zvýšenou protinádorovou aktivitu *in vitro* a *in vivo*.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

V tomto řízení je žádáno o stanovení **druhé dočasné úhrady léčivých přípravků** (LP) TUKYSA v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem v indikaci *léčba dospělých pacientů s HER2 pozitivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti-HER2 léčebné režimy*.

Žadatel oproti stanoveným podmínkám první dočasné úhrady nenavrhuje žádné změny.

První dočasná úhrada byla stanovena v individuálním správním řízení sp. zn. SUKLS67472/2022 a pozbyla platnosti dne 1. 9. 2026.²

Navržená indikace odpovídá terapeutické indikaci LP TUKYSA uvedené v SmPC.¹

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Karcinom prsu je v České republice nejčastější malignitou u žen. V roce 2023 byl diagnostikován 8156 ženám (147 / 100 000 žen) a zemřelo na něj 1600 až 1700 žen (zhruba 31 / 100 000 žen). Přibližně 8 z 10 nových případů bylo mezi roky 2000-2023 zaznamenáno ve věkové skupině 45+.³

Pokročilý/metastazující karcinom prsu zůstává nevléčitelným onemocněním. Prognóza je výrazně závislá na biologickém podtypu karcinomu, přičemž biologicky agresivním podtypem s nepříznivým dopadem na celkové přežívání je HER2-pozitivní karcinom prsu. Ten se vyznačuje nadměrnou expresí a/nebo amplifikací receptoru pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2).⁴ HER2-pozitivní karcinom prsu tvoří zhruba 15-20 % ze všech karcinomů prsu.⁵ Zařazením cílené anti-HER2 terapie (tj. trastuzumab emtansin, pertuzumab) do klinické praxe, časnější diagnózou a lepší terciární péčí se medián celkového přežití pacientů prodloužil na 5 let, u části pacientek (30-40 %) dokonce až na 8 let.^{6,7}

Jelikož incidence této choroby stoupá a mortalita klesá a postupně se stabilizuje, dochází ke značnému vzestupu prevalence tohoto onemocnění.⁶

Postavení přípravku v managementu léčby

i) *Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (03/2026)*⁸

Všechny pacientky s HER2 pozitivním MBC by měly být léčeny anti-HER2 cílenou léčbou. Výjimkou jsou pouze ty pacientky, u kterých je anti-HER2 léčba kontraindikována.

1. linie léčby pro metastatické onemocnění

Nejefektivnější léčbou v 1. linii je kombinace **taxanu** a duální anti-HER2 terapie (**trastuzumab + pertuzumab**). V případě kontraindikace k taxanům lze podat vinorelbin* nebo kapecitabin*. Po ukončení alespoň 6 cyklů konkomitantní léčby s CHT je doporučena udržovací léčba kombinací trastuzumab + pertuzumab). U pacientek s hormonálně receptorově pozitivním onemocněním (HR+) má být přidána hormonální terapie (HT), u premenopauzálních pacientek v kombinaci se supresí ovariální funkce (OFS). U pacientek s HR+/HER2+ onemocněním, které dosáhnou léčebné odpovědi na léčbu v 1. linii, lze dle doporučení ESMO zvážit přidání palbociklibu* k udržovací duální HER2 blokádě v kombinaci s inhibítorem aromatázy.

2. linie léčby pro metastatické onemocnění

Nejefektivnějším preparátem v rámci 2. linie léčby je trastuzumab deruxtekan (T-DXd), prokazující výrazný benefit u pacientek s mozkovým metastatickým postižením. U pacientek předléčených T-DXd v 1. linii je možné ve 2. linii nabídnout kombinaci tukatinib + trastuzumab + kapecitabin*, zejména u nemocných s aktivním postižením CNS.

3. linie léčby pro metastatické onemocnění

Volba terapie ve třetí a vyšších liniích léčby vždy závisí na léčbě v liniích předchozích, celkovém stavu pacientky i toxicitě předchozí léčby. Mezi doporučené léčebné možnosti patří kombinační režimy tukatinib + trastuzumab + kapecitabin, monoterapie T-DXd (v současnosti hrazeno v režimu první dočasné úhrady) a trastuzumab emtansinem (T-DM1)* (není hrazen pacientům, kteří byli předléčeni pertuzumabem a lapatinibem). Alternativou je kombinační režim lapatinib + kapecitabin, lapatinib + trastuzumab* či trastuzumab + CHT*.

**léčba je v současnosti bez úhrady ze zdravotního pojištění v ČR pro cílovou populaci pacientů.*

ii) *European society for medical oncology guidelines (ESMO, 2025)*⁹

Dle doporučení ESMO je **ve 2. linii** požadované indikace doporučován u pacientů s aktivními mozkovými metastázami T-DXd* či kombinace tukatinib + trastuzumab + kapecitabin*, bez aktivních metastáz terapie T-DXd a T-DM1*. **Ve 3. a dalších liniích** je u pacientů s mozkovými metastázami/bez mozkových metastáz doporučována

kombinace tukatinib + trastuzumab + kapecitabin, či monoterapie T-DXd. U pacientů bez mozkových metastáz je doporučen také T-DM1. Dále jsou doporučovány také kombinační režimy lapatinib + trastuzumab*, lapatinib + kapecitabin, neratinib + kapecitabin*, margetuximab + chemoterapie* a trastuzumab + chemoterapie*.

**léčba je v současnosti bez úhrady ze zdravotního pojištění v ČR pro cílovou populaci pacientů*

iii) **National comprehensive cancer network guidelines (NCCN, version 4.2026)**¹⁰

Léčba kombinačním režimem tukatinib + trastuzumab + kapecitabin je doporučována již ve 2. linii pokročilého onemocnění (preferovaným režimem je T-DXd), nicméně za preferovanou léčbu u pacientů se systémovou progresí včetně postižení CNS je považována především ve **3. linii** pokročilého onemocnění (míra doporučení „kategorie 1“).

iv) **Doporučení zahraničních autorit a jiné zdroje***

EMA – centralizovaná registrace LP TUKYSA udělena v 02/2021; v době registrace LP podléhal dodatečnému sledování, aktuálně již LP nepodléhá dodatečnému sledování.¹¹

FDA – schváleno (04/2020)¹²

NICE – kombinace tukatinib + trastuzumab + kapecitabin doporučena po 2 nebo více anti-HER2 terapiích.¹³

ESMO-MCBS – „score 4“ (vysoký přínos pro non-kurativní léčbu)¹⁴

IQWiG – přínos neprokázán („added benefit not proven“)¹⁵

CADTH – úhrada s podmínkami („reimburse with conditions“)¹⁶

Identifikace relevantních komparátorů

Dle českých i zahraničních doporučených postupů^{8–10} je v léčbě HER2+ MBC obecně doporučována cílená anti-HER2 terapie. S ohledem na doporučené postupy, charakteristiky pacientů z podkladové studie (především jejich předléčenost trastuzumabem, pertuzumabem a T-DM1) a populaci pacientů, pro kterou je žádána dočasná úhrada ze zdravotního pojištění, tj. pacienti, kteří absolvovali 2 a více linií léčby na bázi anti-HER2 pro metastatické onemocnění, je jediným vhodným a současně hrazeným komparátorem v české klinické praxi kombinační režim **lapatinib + kapecitabin**^{8,17}.

Volba tohoto komparátoru, jakožto jediné vhodné a současně hrazené intervence v posuzované indikaci, je podpořena také stanoviskem panelu expertů (21/5/2021; LP ENHERTU, sp. zn. SUKLS335470/2021).¹⁷

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Studie **HER2CLIMB** (NCT02614794)^{18–20} hodnotila klinickou účinnost a bezpečnost „add on“ terapie LP TUKYSA (LL tukatinib) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HER2 pozitivním karcinomem prsu (HER2+ MCB), kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti-HER2 léčebné režimy oproti placebu. Obě intervence byly přidávány ke kombinačnímu režimu trastuzumab + kapecitabin.

Design studie HER2CLIMB

- multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze III
- stratifikace pacientů (2 : 1; tukatinib vs. placebo) dle:
 - výkonostního stavu dle ECOG (PS 0 vs. PS 1)
 - geografického regionu (USA/Kanada vs. zbytek světa)
 - přítomnosti mozkových metastáz (ANO vs. NE)
- cross-over v zaslepené fázi studie nepovolen

Důležitá zařazovací kritéria:

- histologicky potvrzený status HER2+

- předléčenost trastuzumabem, pertuzumabem a trastuzumab emtansinem (T-DM1)
- funkční stav dle ECOG PS 0-1
- ejekční frakce levé komory (LVEF) $\geq 50\%$
- hematologické, jaterní a renální parametry bez abnormalit
- bez vážného kardiopulmonálního onemocnění
- s/bez mozkových metastáz (včetně aktivních (progresivních)/neléčených)

Léčebné intervence:

experimentální rameno (n = 410) – LP TUKYSA v kombinační léčbě

- tukatinib (2x denně 300 mg *p.o.*)
- kapecitabin (2x denně 1000 mg/m² *p.o.* ve dnech 1-14 každého 21denního cyklu)
- trastuzumab (8 mg/kg *i.v.* v den 1 cyklu 1, následně 6 mg/kg v den 1 každého 21denního cyklu)

aktivní komparátor (n = 202) – placebo v kombinační léčbě

- placebo (2x denně *p.o.*)
- kapecitabin (2x denně 1000mg/m² *p.o.* ve dnech 1-14 každého 21denního cyklu)
- trastuzumab (8 mg/kg *i.v.* v den 1 cyklu 1, následně 6 mg/kg v den 1 každého 21denního cyklu)

Základní charakteristiky pacientů:

	populace „primary end-point analysis“		celková populace	
	tukatinib	placebo	tukatinib	placebo
	(n = 320)	(n = 160)	(n = 410)	(n = 202)
Ženy – počet (%)	317 (99,1)	158 (98,8)	407 (99,3)	200 (99,0)
Věk – počet pacientů (%)				
≤ 65 let	252 (78,8)	132 (82,5)	328 (80,0)	168 (83,2)
> 65 let	68 (21,2)	28 (17,5)	82 (20,0)	34 (16,8)
Věk – medián (roky)	54,00	54,00	55,00	54,00
Stav výkonnosti dle ECOG				
PS 0	159 (49,7)	76 (47,5)	204 (49,8)	94 (46,5)
PS 1	161 (50,3)	84 (52,5)	206 (50,2)	108 (53,5)
Hormonální status – počet (%)				
Pozitivní (ER a/nebo PR)	190 (59,4)	99 (61,9)	243 (59,3)	127 (62,9)
Negativní (ER, PR)	126 (39,4)	61 (38,1)	161 (39,3)	75 (37,1)
Neznámý	4 (1,2)	0	6 (1,5)	0
Předchozí režimy, medián – počet (rozmezí)	4 (2-14)	4 (2-17)	4 (2-14)	4 (2-17)
Předchozí režimy pro metastatické onemocnění, medián – počet (rozmezí)	3 (1-14)	3 (1-13)	3 (1-14)	3 (1-13)
Předchozí protinádorová léčba				
Trastuzumab	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Pertuzumab	320 (100)	159 (99,4)	409 (99,8)	201 (99,5)
Trastuzumab emtansin (T-DM1)	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Lapatinib	22 (6,9)	10 (6,2)	24 (5,9)	10 (5,0)
Lokalizace metastáz – počet (%)				
Plíce	160 (50)	82 (51,2)	200 (48,8)	100 (49,5)
Játra	108 (33,8)	64 (40)	137 (33,4)	78 (38,6)

Kosti	178 (55,6)	85 (53,1)	223 (54,4)	111 (55)
Stádium IV při iniciální diagnóze – počet (%)	108 (33,8)	67 (41,9)	143 (34,9)	77 (38,1)
Přítomnost nebo historie mozkových metastáz – počet (%)	148 (46,2)	71 (44,4)	198 (48,3)	93 (46,0)

ER – estrogenový receptor; PR – progesteronový receptor; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

Cíle

primární cíl:

- PFS – doba přežití bez progresu onemocnění
zhodnoceno v populaci prvních 480 pacientů („primary analysis population“)

sekundární cíle:

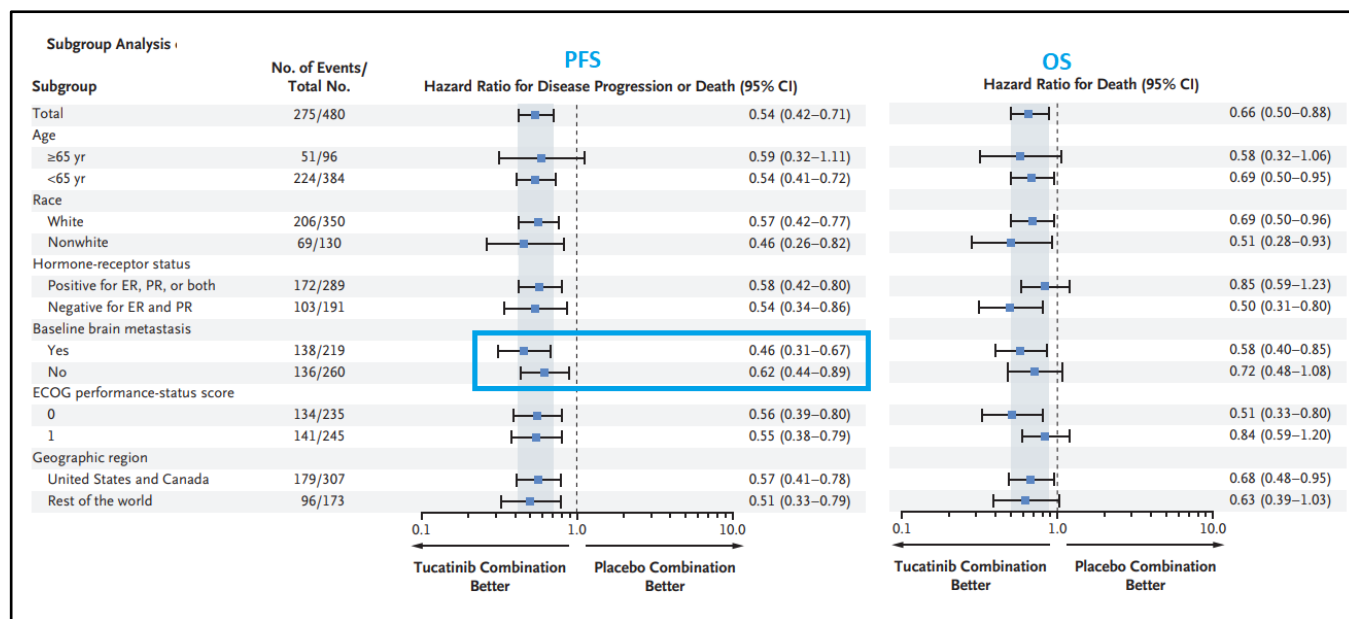
- PFS u pacientů s mozkovými metastázami při vstupu do studie
- OS – celkové přežití (ITT)
- ORR – výskyt objektivní celkové/částečné odpovědi (CR/PR; ITT)
- DOR – trvání odpovědi (ITT)
- CBR – míra klinického přínosu (ITT)

další sledované parametry: kvalita života a bezpečnost

Výsledky:

„Add-on“ terapie tukatinibem vedla ke statisticky významnému zlepšení v parametru doby přežití bez progresu onemocnění (PFS) v populaci prvních 480 randomizovaných pacientů („primary outcome population“) s poměrem rizik $HR_{PFS} = 0,54$ (95% CI; 0,42-0,71), v populaci s mozkovými metastázami (BM; n = 291) s poměrem rizik $HR_{PFS} = 0,48$; (95% CI; 0,34-0,69) a dále v parametru celkového přežití (OS) s poměrem rizik $HR_{OS} = 0,66$ (95% CI; 0,50-0,88) v celkové populaci (ITT; n = 612). Míra potvrzené objektivní odpovědi na léčbu (ORR) u pacientů s měřitelným onemocněním dosáhla 40,6 % v rameni tukatinibu oproti 22,8 % v rameni placebo ($p < 0,001$).

Analýzy podskupin dokládají signifikantní benefit v parametru PFS téměř ve všech subpopulacích (výkonnostní stav dle ECOG, přítomnost mozkových metastáz aj.). V parametru OS byl zaznamenán obdobný trend v přínosu tukatinibu, nicméně v některých subpopulacích nebylo dosaženo statistické signifikance. Nutno podotknout, že pouze některé subpopulace byly součástí stratifikace při procesu randomizace (ECOG, geografický region a přítomnost mozkových metastáz).



Výstupy zahrnující stanovení trvání odpovědi (DOR) a míry klinického přínosu (CBR) v léčebných ramenech tukatinib vs. placebo dosáhly: **medián DOR 8,3 měsíce (95 % CI; 6,2 až 9,7 měsíce) vs. 6,3 měsíce (95 % CI; 5,8 až 8,9), CBR 60 % vs. 38 %**. V hodnocení kvality života související se zdravím (HRQoL; dotazník EQ-5D-5L) nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi oběma rameny.

Aktualizované výstupy¹⁹ s delším následným sledováním (*follow-up* 29,6 měsíce) dokládají konzistentní výsledky (v parametrech PFS a OS) s předchozí interim analýzou.

Medián PFS dosáhl v rameni tukatinibu 7,6 měsíce (95% CI; 6,9–8,3) a v rameni placebo 4,9 měsíce (95% CI; 4,1–5,6); s poměrem rizik **HR_{PFS} = 0,57 (95% CI; 0,47–0,70, p < 0,00001)**. Medián OS dosáhl v rameni tukatinibu 24,7 měsíce (95% CI; 21,6–28,9) a v rameni placebo 19,2 měsíce (95% CI; 16,4–21,4); s poměrem rizik **HR_{OS} = 0,73 (95% CI; 0,59–0,90, p = 0,004)**.

Analýzy subpopulací jsou dostupné pouze pro parametr OS, přičemž je patrný trend v přínosu hodnocené intervence ve všech podskupinách, nicméně v některých podskupinách bez dosažení hraniční signifikance.

Bezpečnost:¹⁹

Nežádoucí příhody (NÚ) související s léčbou jakéhokoli stupně se vyskytly v ramenech tukatinib vs. placebo u: 99,3 % (401/404) vs. 97 % (191/197); NÚ stupně 3 nebo vyššího 60,6 % vs. 51,3 %; závažné NÚ související s léčbou 30,4 % vs. 29,4 %; přerušeni léčby z důvodu NÚ související s léčbou 12,9 % vs. 11,7 %. Nejčastěji hlášené NÚ jakéhokoli stupně v ramenech tukatinib vs. placebo byly: **průjem 82 % vs. 54 %**; syndrom palmo-plantární erytrodysestezie 65,3 % vs. 53,3 %; nevolnost 60,1 % vs. 44,7 %; únava 47,8 % vs. 44,2 %; zvracení 37,6 % vs. 25,9 %; **zvýšení aspartát-aminotransferázy 22 % vs. 11,2 %**; **zvýšení alanin-aminotransferázy 21 % vs. 6,6 %**; výskyt anémie 21,8 % vs. 12,2 %; zvýšený bilirubin v krvi 20 % vs. 10,7 % v uvedeném pořadí. Bezpečnostní profil je v souladu s NÚ hlášenými v minulosti u protinádorových léčiv na bázi inhibitorů tyrosin kináz (TKI) cílených na HER2 receptor.

Závěr Ústavu ke studii HER2CLIMB:

„Add-on“ terapie tukatinibem vykazuje významný přínos v léčbě HER2+ MBC ve stěžejních parametrech PFS a OS oproti placebo v celkové populaci ale i u pacientů s aktivními mozgovými metastázami (PFS). Bezpečnostní profil hodnocené terapie je považován za přijatelný a klinicky zvládnutelný.

Žadatel dále v přechodném správním řízení o stanovení 1. dočasné úhrady (sp. zn. SUKLS67472/2022) předložil za účelem doložení komparativní účinnosti s režimem lapatinib + kapecitabin v režimu obchodního tajemství nepřímé srovnání metodou MAIC („matching-adjusted indirect comparison“).

Nepřímé srovnání MAIC (předloženo v režimu obchodního tajemství):

Nepřímé srovnání zahrnuje podkladovou studii HER2CLIMB a studii NALA poskytuje srovnání v primárním parametru PFS. Obě studie jsou robustní (randomizované, zaslepené studie fáze III) zahrnující pacienty s minimálně 2 předchozími léčebnými liniemi pro pokročilé/metastatické onemocnění, s výkonnostním stavem 0-1 dle ECOG, s obdobným zastoupením pacientů s expresí hormonálních receptorů (ER/PR) a částečně obdobnou předléčeností (~ 20-36 %) trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumab emtansinem (T-DM1) (viz tabulka níže).

Základní charakteristiky studií HER2CLIMB a NALA zahrnutých v MAIC^{18,19,21}

Studie	Terapie	I. cíl	Počet pacientů (n = ITT)	Předchozí léčba TRA/P/T-DM1 (%)	Čas od iniciální diagnózy (medián) Stadium IV	ER/PR pozitivita ECOG 0-1	Počet předchozích linií pro metastatické onemocnění Subpopulace či jiná specifikace
Tukatinib							
HER2CLIMB ¹⁷ (RCT, fáze III)	T+TRA+K vs. TRA+K	PFS	612	100/100/100	~ 4 roky 34,9 %	50-53 % 100 %	≥ 2 minimálně 2 anti-HER2 režimy
Lapatinib + kapecitabin							
NALA ²⁵ (RCT, fáze III)	N+K vs. L+K	PFS, OS	612	TRA 36 TRA+P 7,3 TRA+T-DM1 20,4 TRA+P+T-DM1 36,3	NE NE	59,2 % 100 %	~ ≥ 2/3

RCT, randomizovaná studie; TRA, trastuzumab; T-DM1, trastuzumab emtansin; P, pertuzumab; N, neratinib; L, lapatinib; K, kapecitabin; T, tukatinib; PFS, doba přežití bez progresu onemocnění; IM, incidence CNS metastáz; TTP, doba od randomizace do progresu či smrti kvůli onemocnění; NE, neuvedeno/není známo; MO, předchozí léčba pro metastatické onemocnění

Žadatel identifikoval modifikátory účinku (MÚ) s významným dopadem na hodnocené výstupy, které byly dále testovány v analýzách senzitivity pro zjištění míry ovlivnění dosažených výsledků. Rovněž byla předložena použitá metodika v jednotlivých srovnáních včetně detailní diskuse k jejímu výběru a provedení. Všechny výstupy byly vyjádřeny odhadem poměru rizik s 95% intervalem spolehlivosti, a to před i po adjustaci těchto proměnných (MÚ), v podobě Kaplan-Meierovy křivky za použití tzv. Coxova modelu proporcionální rizik.

Ústav doplňuje, že žadatel při metodickém provedení analýzy MAIC vycházel z doporučení uvedených v 1. hodnotící zprávě ve správním řízení sp. zn. SUKLS67472/2022 (porovnání s vhodnou studií – NALA, testování analýz senzitivity, začlenění prognostických faktorů nebo modifikátorů účinku aj.). Jelikož je analýza předložena v režimu OT, Ústav detailněji nepopisuje dílčí analýzy včetně jejich metodického provedení a neuvádí ani konkrétní (tj. číselné) výsledky tohoto komparativního srovnání.

Výsledky a závěr MAIC:

„Add-on“ terapie tukatinibem vedla ke statisticky významnému zlepšení v parametru doby přežití bez progresu onemocnění (PFS) v populaci prvních 480 randomizovaných pacientů („primary outcome population“) včetně subpopulace s aktivními mozgovými metastázami (BM; n = 291), snížení rizika v obou skupinách bylo o více než 35 %. Obdobné výstupy byly získány před i po vyvážení jednotlivých charakteristik a s/bez začlenění MÚ, čímž byla doložena robustnost dosaženého přínosu ve prospěch hodnocené intervence v parametru PFS hazard ratio.

Ústav však dále konstatuje, že dle aktuálního znění ustanovení **§ 39d odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění lze za vysoce inovativní LP označit takový přípravek, u kterého dostupné údaje musí dostatečně průkazně odůvodnit jeho přínos pro léčbu vysoce závažného onemocnění, a to tím, že:

- a) *primární klinicky významný cíl v klinické studii hodnoceného přípravku prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo v případě přímého srovnání alespoň k 30% zlepšení, v případě nepřímého srovnání došlo alespoň k 35% zlepšení oproti hrazené léčbě, **v případě parametru přežití bez progresu došlo současně k prodloužení střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce.***

Ústav konstatuje, že z podkladů předložených žadatelem, konkrétně ze srovnání metodou MAIC, nevyplynulo dostatečně průkazné doložení prodloužení střední doby přežití bez progresu onemocnění nejméně o 3 měsíce. Z tohoto důvodu byl žadatel vyzván k doplnění podkladů prokazujících splnění uvedené podmínky z již předloženého nepřímého srovnání metodou MAIC.

Ústav v souladu s platnou legislativou požadoval ve výzvě k součinnosti ze dne 21. 4. 2026 (č. j. sukl148443/2026) předložit důkaz o absolutním prodloužení přežití bez progresu (PFS) o minimálně tři měsíce. Žadatel ve své odpovědi na uvedenou výzvu k součinnosti ze dne 4. 5. 2026, založena do spisu v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl160300/2026), použil důkaz pomocí aplikace hazard ratia (HR) na hodnotu mediánu srovnávané intervence, na jehož základě absolutní prodloužení parametru PFS o více než tři měsíce u hodnocené intervence potvrdil. Ústav považuje za problematické předpokládat srovnatelnost poměru mediánů (MR) a hazard ratia (HR). Taková aproximace je možná jen ve specifických situacích a pouze přibližně. Žadatel se k tomuto odkazuje na publikaci Cortés 2014²², která ukazuje na silnou shodu MR a HR u onkologických indikací. Ústav však vidí zásadní limitaci tohoto argumentu v tom, že tato publikace pracovala jen s omezeným množstvím dostupných studií z let 2000-2010, kde se navíc objevily studie, které měly značně odlehle poměry MR a HR. U odlehklých hodnot ve studii Cortés 2014²² by bylo třeba hlouběji zkoumat důvody toho, proč byly odlehle, a ověřit, zda se zjištěný problém nevyskytl i v předkládaném klinickém důkazu. Aby bylo obecně možné předpokládat srovnatelnost MR a HR, je třeba splnit řadu předpokladů jako proporcionalitu rizik nebo exponenciální tvar funkce přežití. Tyto argumenty však žadatel spolehlivě nedoložil. Ústav tak nemá důvod považovat za přesvědčivé, že lze v této situaci na výpočet prodloužení mediánu PFS aplikovat závěry z publikace Cortés 2014²² o srovnatelnosti MR a HR.

Dále žadatel v odpovědi použil jako podpůrný argument pro absolutní prodloužení PFS simulaci v předloženém farmakoekonomickém modelu. Z modelu však nelze vyvozovat závěry ohledně externí validity výpočtu, protože se jedná pouze o modelovanou křivku pomocí určité extrapolace, což do odhadu HR vnáší další nejistotu. Volba konkrétní extrapolace navíc nebyla zdůvodněna a v modelu nebyly k dispozici odhady mediánu pro různé extrapolace, ze kterých by bylo jasně patrné, že volba extrapolace nemá zásadní vliv na odhad mediánu PFS. Ústav tak nemůže ani tento podpůrný argument považovat za přesvědčivý důkaz o spolehlivosti provedeného odhadu absolutního prodloužení mediánu PFS.

Shrnutí Ústavu k předložené klinické evidenci:

Studie HER2CLIMB neposkytuje informace o komparativní účinnosti léčby „add-on“ terapie tukatinibem oproti relevantnímu komparátoru lapatinib + kapecitabin.

Prezentované výsledky nepřímého srovnání metodou MAIC zahrnující podkladovou studii HER2CLIMB a studii NALA poukazují na významný přínos léčby hodnocenou intervencí v parametru PFS HR oproti režimu lapatinib + kapecitabin, avšak neprokazují s dostatečnou spolehlivostí prodloužení **střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce.**

Pro stanovení druhé dočasné úhrady VILP požadované žadatelem nebyla splněna podmínka podle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, konkrétně požadavek na prokázání prodloužení

střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce, neboť předložené podklady tento přínos hodnocené intervence oproti relevantnímu komparátoru neprokazují s dostatečnou spolehlivostí.

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy.

Limitace klinické evidence

Ústav nepovažuje klinický přínos přípravku pro účely stanovení druhé dočasné úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění za akceptovatelný.

K nejistotám stran klinické evidence Ústav uvádí, že hlavní nedostatky předložené evidence vyplývají z absence komparativního ramene s kombinačním režimem lapatinib + kapecitabin v podkladové studii HER2CLIMB. Dále předložené nepřímé srovnání metodou MAIC, zahrnující kombinační režim lapatinib + kapecitabin, ani další žadatelem dodané podklady k tomuto MAIC nedokládají významný benefit v prodloužení střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce ve prospěch „add-on“ terapie tukatinibem za akceptovatelné míry nejistoty.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

LP TUKYSA jsou určeny k terapii vysoce závažného onemocnění dospělých s HER2 pozitivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti-HER2 léčebné režimy ve smyslu ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění a LP splňují v předmětné indikaci podmínky vysoce inovativního léčivého přípravku dané ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) téhož zákona: „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“.

Hodnocení Ústavu

Dle ustanovení § 39d odst. 2 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění musí dostupné údaje dostatečně průkazně odůvodňovat přínos vysoce inovativního přípravku pro léčbu vysoce závažného onemocnění. U cílové skupiny pacientů, tj. pacientů s lokálně pokročilým a/nebo metastazujícím HER2 pozitivním karcinomem prsu (HER2+ MCB), se dle úmrtnostních tabulek Českého statistického úřadu²³ uvádí naděje dožití pro populaci z podkladové studie (pro medián věku 54,5 let) zaokrouhleně na dobu 28 let. V porovnání s mediánem přežití 17,4 měsíce pro kontrolní rameno je prokázáno, že onemocnění zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 % a splňuje definici vysoce závažného onemocnění, jak je stanoveno v ustanovení § 39d odst. 2 věty první zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav dále posuzoval, zda dostupné údaje dostatečně průkazně odůvodňují přínos předmětných léčivých přípravků v léčbě vysoce závažného onemocnění. Z předloženého nepřímého srovnání metodou MAIC vyplývá, že kombinace tukatinib + trastuzumab + kapecitabin dosahuje oproti režimu lapatinib + kapecitabin v parametru PFS vyjádřeném pomocí hazard ratio alespoň 35% zlepšení. Ústav však konstatuje, že předložené výsledky neprokazují prodloužení střední doby přežití bez progresu onemocnění nejméně o 3 měsíce. Toto prodloužení nebylo spolehlivě doloženo ani v rámci podkladů předložených žadatelem v odpovědi na výzvu k součinnosti (č. j. sukl160300/2026).

S ohledem na výše uvedené Ústav uzavírá, že LP TUKYSA v posuzované indikaci nesplňuje zákonná kritéria vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ačkoliv předložené výsledky nepřímého srovnání metodou MAIC svědčí o alespoň 35% zlepšení v parametru přežití bez progresu onemocnění vyjádřeném pomocí hazard ratio oproti režimu lapatinib + kapecitabin, nebylo dostatečně průkazně doloženo prodloužení střední doby přežití bez progresu onemocnění nejméně o 3 měsíce. Podmínky stanovené uvedeným ustanovením proto nelze považovat za splněné.

Z výše uvedených důvodů Ústav žádost o stanovení druhé dočasné úhrady podle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v souladu s ustanovením § 51 odst. 3 správního řádu zamítl.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba pokročilého HER2 pozitivního karcinomu prsu.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

Jelikož žádosti nelze vyhovět s ohledem na skutečnost, že nebylo dostatečným způsobem doloženo splnění podmínky dané ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz část „*Posouzení inovativnosti*“), je zařazení LP TUKYSA do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků v současné době bezpředmětné.

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

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

600,0000 mg denně, frekvence dávkování 2× denně.

Posouzení Ústavu

Jelikož žádosti nelze vyhovět s ohledem na skutečnost, že nebylo dostatečným způsobem doloženo splnění podmínky dané ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz část „*Posouzení inovativnosti*“), je stanovení ODTD v současné době bezpředmětné.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Žadatel nenavrhł stanovení zvýšené úhrady ani bonifikace.

Posouzení Ústavu

Jelikož žádosti nelze vyhovět s ohledem na skutečnost, že nebylo dostatečným způsobem doloženo splnění podmínky dané ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz část „*Posouzení inovativnosti*“), je úprava úhrady a stanovení zvýšené úhrady v současné době bezpředmětné.

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

Léčivá látka tukatinib je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 116 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika – cílené monoklonální protilátky, inhibitory TK a enzymů, fúzní proteiny a jiná molekulárně cílená moderní léčiva indikovaná primárně k terapii zhoubného novotvaru prsu).

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav spolu se stanovením výše a podmínek druhé dočasné úhrady rozhodne rovněž o změně maximální ceny. Jelikož ale žádosti o stanovení druhé dočasné úhrady nelze vyhovět s ohledem na skutečnost, že nebylo dostatečným způsobem doloženo splnění kritérií vysoké

inovativnosti daných ustanovením § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz část „Posouzení inovativnosti“), je změna maximální ceny v současné době bezpředmětná.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Jelikož žádosti nelze vyhovět s ohledem na skutečnost, že nebylo dostatečným způsobem doloženo splnění podmínek vysoké inovativnosti daných ustanoveními § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz část „Posouzení inovativnosti“), je stanovení výše druhé dočasné úhrady v současné době bezpředmětné.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Jelikož žádosti nelze vyhovět s ohledem na skutečnost, že nebyla splněna podmínka stanovená v ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť z předložených údajů nebylo dostatečně průkazně doloženo prodloužení střední doby přežití bez progresu onemocnění nejméně o 3 měsíce, je hodnocení předložených farmakoekonomických analýz pro tuto indikaci bezpředmětné a Ústav se k nim dále nevyjadřuje.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navržené podmínky úhrady

S

P: Tukatinib je hrazen v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti-HER2 léčebné režimy pro metastatické onemocnění. Pacienti musí kumulativně splnit tyto podmínky: a) výkonnostní stav 0-1 dle ECOG; b) prokázaná HER2 pozitivita validní laboratorní metodou. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Vzhledem k tomu, že žádosti o stanovení úhrady posuzovaným LP TUKYSA nelze vyhovět s ohledem na skutečnost, že nebyla splněna podmínka pro přiznání statutu vysoké inovativnosti stanovená v ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť z předložených údajů nebylo dostatečně průkazně doloženo prodloužení střední doby přežití bez progresu onemocnění nejméně o 3 měsíce, je stanovení podmínek druhé dočasné úhrady v současné době bezpředmětné.

Po přezkoumání dostupných podkladů Ústav dospěl k závěru, že předmětné žádosti o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění LP TUKYSA nelze vyhovět, neboť nebyla splněna podmínka podle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, konkrétně požadavek na prokázání prodloužení střední doby přežití bez progresu nejméně o 3 měsíce. Předložené podklady tento přínos hodnocené intervence oproti relevantnímu komparátoru neprokazují s dostatečnou spolehlivostí.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti **Ústav v souladu s ustanovením § 51 odst. 3 správního řádu předmětnou žádost účastníka Pfizer zamítl.**

Podle ustanovení § 51 odst. 3 správního řádu správní orgán zamítne žádost, jestliže se v průběhu dokazování ukáže, že žádosti nelze vyhovět. V průběhu správního řízení se prokázalo, že předmětné žádosti nelze vyhovět, a to z důvodů uvedených výše. Předmětné skutečnosti nebyly patrné ze žádosti samé, ale k jejich zjištění bylo nutné

zahájit fázi dokazování ve smyslu ustanovení § 3 správního řádu, přičemž další dokazování ve věci již Ústav neprovádí.

Na základě zamítnutí žádosti Ústav dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění nepřistoupil ani ke změně maximální ceny LP TUKYSA.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku rozhodnutí.

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 má odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv