

Sp. zn.: SUKLS295576/2024

Vyřizuje: Magdalena Verešová

Datum: 16. 1. 2025

Vyvěšeno dne: 16. 1. 2025

VÝZVA K SOUČINNOSTI POSKYTOVÁNÍ INFORMACÍ

Dne **15. 11. 2024** obdržel Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) žádost o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255308	QINLOCK	50MG TBL NOB 1X90

(dále jen „LP QINLOCK“)

podanou společností:

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

IČ: 76611027

Atrium Building Floor 4th Strawinskylaan 30, 1077ZX Amsterdam

Nizozemské království

Zastoupena:

VALUE OUTCOMES s.r.o.

IČ: 27079333

Pernerova 691/42, 18600 Praha 4

(dále jen „žadatel“)

podle ustanovení § 39da 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“).

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS295576/2024, vedené 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 Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna,

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále společně jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

IČ: 00444359

Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

(Česká onkologická společnost)
(dále jen „ČOS“)

Amelie, z.s.

IČ: 27052141

Šaldova 337/15, Karlín, 186 00 Praha

Vzhledem k povinnosti účastníků řízení stanovené dle ustanovení § 50 odst. 2 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) poskytovat správnímu orgánu při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí součinnost, Ústav

vyzývá

žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v předložení následujícího:

I. KLINICKÁ ČÁST

1) Doplnění komparativních klinických dat o účinnosti a bezpečnosti:

Ústav žádá o předložení srovnání ripretinibu oproti rechallenge imatinibem.

2) Doplnění komparativních klinických dat o vlivu na kvalitu života léčených:

Ústav žádá o předložení srovnání ripretinibu oproti rechallenge imatinibem.

Žadatel předložil komparativní klinická data o účinnosti a bezpečnosti a vlivu na kvalitu života léčených pouze pro srovnání ripretinib vs. nejlepší podpůrná léčba (BSC). Ústav vyhodnotil i s ohledem na stanovisko ČOS ze dne 8. 1. 2025 (č. j. sukl11507/2025) jako další relevantní komparátor u cílové populace pacientů s pokročilým gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST) ve čtvrté linii léčby (po imatinibu, sunitinibu a regorafenibu) rechallenge režim s imatinibem. Ústav žádá o zohlednění pokladů dle stanoviska ČOS¹.

3) Předložení full-textu studie Lim et al. (2024), na kterou žadatel odkazuje ve strukturovaném podání, ale není součástí spisu.

II. ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

1) Předložení farmakoekonomického modelu

Žadatel uvedl, že v předložené analýze nákladové efektivity byl použit farmakoekonomický model. Nicméně model nebyl Ústavu předložen. Ústav uvádí, že vzhledem k níže uvedeným nedostatkům a nejasnostem ve vstupních údajích doporučuje žadateli předložení farmakoekonomického modelu. Skutečnost, že žadatel Ústavu nepředložil farmakoekonomický model, vede k tomu, že je Ústav následně nucen požadovat přepracování analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Ústav doporučuje žadateli, aby v rámci správních řízení předkládal mimo jiné také funkční model, neboť tak dojde k podstatnému urychlení v oblasti hodnocení předložených farmakoekonomických podkladů s ohledem na to, že Ústav může snadno zjistit, jaký vliv mají požadované úpravy modelu na finální výsledek analýzy (tj. na hodnotu ICER nebo dopad na rozpočet), a přistupovat k vyzývání účastníků řízení jen v závažných

situacích. Předložený model (soubor v programu Microsoft Excel, TreeAge, apod.) lze označit za předmět obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

2) Komparátor

Ústav uvádí, že dle vyjádření *Advisory Boardu* a stanoviska odborné společnosti ČOS ze dne 8. 1. 2025 (č. j. sukl11507/2025), považuje za léčebnou alternativou v posuzované indikaci *rechallenge* imatinibem.

Navzdory tomu, že jde o *off-label* léčbu, v případě posouzení nákladové efektivity pro LPVO nicméně Ústav postupuje při výběru relevantních komparátorů dle požadavku poradního orgánu Ministerstva zdravotnictví (SPINRAZA SUKLS6832/2022; č. j. sukl172319/2022), resp. KIMMTRAK SUKLS235088/2022; č. j. sukl159088/2023), kdy má každá žádost o stanovení výše a podmínek úhrady dle ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění povinně obsahovat srovnání se všemi relevantními hrazenými komparátory bez ohledu na způsob úhrady, tzn. trvale hrazené terapie, dočasně hrazené terapie, režimy opakovaně schvalované a hrazené dle ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz Závazné stanovisko MZ Č. j.: MZDR 23052/2022-12/MIN/KAN ze dne 16. 8. 2022). Ústav proto považuje *rechallenge* imatinibem pro účely tohoto správního řízení za relevantní komparátor. Na základě výše uvedeného a v souladu s *Klinickou částí* výzvy Ústav požaduje předložení analýz nákladové efektivity vůči tomuto komparátoru.

3) Horizont

S ohledem na pokročilý charakter onemocnění GIST a stadium léčby (od 4.linie), **Ústav požaduje zkrácení časového horizontu v základním ze 40 let na 20 let.** Rovněž při hodnocení agenturou CADTH² byl použit jako celoživotní 16letý horizont.

4) Zdrojová data analýzy

Ústav nedohledal žadatelem odkazovanou referenci *Clinical Study Report* studie INVICTUS předloženou pod číslem 31, na kterou se žadatele odkazuje jako zdroj pro hodnotu RDI léčivé látky ripretinib. Ústav uvádí, že nebyl schopen tento údaj ověřit, a proto požaduje jeho předložení.

5) Doba na léčbě

Dle stanoviska odborné společnosti ČOS ze dne 8. 1. 2025 (č. j. sukl11507/2025) je doporučeno podávání léčby hodnocenou intervencí do progresu. Odborná společnost tak nepodpořila podávání ripretinibu, včetně eskalovaného dávkování za horizontem progresu (PFS). Ústav proto požaduje, aby léčba byla zastropována křivkou PFS.

6) Extrapolace PFS dat

Žadatel pro extrapolaci dat použil log-normální rozdělení v obou ramenech. Extrapolace touto funkcí dle vizuálního zhodnocení nicméně nadhodnocuje parametr PFS od cca 1,5 roku v ramenu hodnocené intervence oproti podkladové KM křivky ze studie INVICTUS³.

Ústav jako vhodnější považuje v ramenu hodnocené intervence exponenciální funkci, která lépe přiléhá k podkladovým datům.

Ústav proto požaduje použití extrapolace parametru PFS exponenciální v obou ramenech. V analýze scénářů Ústav požaduje testovat extrapolaci Weibull funkce v obou ramenech, které má mírně horší fit kombinovaných hodnot statistických kritérií AIC/BIC a méně příznivý průběh v ramenu hodnocené intervence.

7) Extrapolace OS dat

S ohledem na umožnění podávání ripretinibu pouze do progresu onemocnění, **Ústav požaduje o doplnění očištění dat OS hodnocené intervence o efekt léčby podávané za horizontem PFS metodou *two-stage*, která již byla použita pro rameno komparátoru.** Pro úplnost Ústav konstatuje, že analogický požadavek byl uplatněn při hodnocení agenturou NICE⁴ a CADTH². **Pro tuto očištěnou křivku OS hodnocené intervence požaduje Ústav aktualizaci extrapolace, s novým hodnocením vhodnosti výběru extrapolační funkce.**

K původním extrapolacím křivek OS dle žadatele uvádí Ústav následující. Žadatel pro extrapolaci dat použil log-logistické rozdělení v obou ramenech, které predikuje po 10 letech v ramenu ripretinibu 8,4 % přežívajících pacientů. **Odborná společnost uvedla, že neexistují data, která by podpořila uvedené nastavení. Ústav nepovažuje žadatelem uvažovanou míru přežití v ramenu hodnocené intervence za klinicky relevantní s ohledem na stadium a prognózu onemocnění, přičemž v podobném smyslu se vyjádřili i odborníci při agentuře NICE⁴.** S ohledem na dobrou statistickou shodu (2. nejlepší fit po logistických funkcích), Ústav považuje za vhodnější použití extrapolace původních KM křivek OS (před výše požadovaným očištěním dat) pomocí funkce Weibull v obou ramenech, která predikuje po 10 letech cca 2-3 % přeživších.

8) Utility

Ústav s ohledem na svou obvyklou praxi a s ohledem na požadovaný celoživotní (20 letý) horizont požaduje Ústav adjustaci utilit s rostoucím věkem s použitím publikace Ara&Brazier 2010⁵.

9) Náklady

Ústav žádá o zohlednění výše úhrady pro konečného spotřebitele na LP QINLOCK 494 402,30 Kč/ balení.

Ústav rovněž požaduje aktualizaci nákladů vycházejících z platného Sazebníku výkonů a hodnoty bodu dle platné legislativy pro rok 2025.

Ústav požaduje doložení průměrné doby na léčbě hodnocenou intervencí vycházející z modelu.

Ústav požaduje testovat scénář s dávkováním za horizontem PFS 150 mg 1x denně dle TTD křivky dle studie INVICTUS u pacientů mezi PFS a TTD pouze v analýze scénářů.

V souvislosti s použitou hodnotou RDI léčivé látky ripretinib kterou nelze ověřit, Ústav požaduje doložení způsobu odvození včetně osvětlení, jestli a jakým způsobem byla při výpočtu zohledněna možná eskalace dávkování dle studie INVICTUS. Ústav požaduje, aby v základním scénáři bylo zohledněno RDI pouze dávkování 150 mg 1x denně dle SmPC.

10) Výsledky

Ústav požaduje předložení aktualizovaného scénáře dle požadavků výše, se strukturou ve stejném rozsahu jako v původním podání včetně aktualizace *Markov trace* modelů pro obě ramena v celoživotním horizontu.

Výsledek byl předložen pouze v režimu obchodního tajemství. Výsledky farmakoekonomického zhodnocení tak nejsou veřejně dostupné. K tomu Ústav podotýká, že neuvedení, resp. znepřístupnění těchto skutečností ostatním účastníkům řízení a v přeneseném slova smyslu i Ústavu, neboť ten má povinnost takového údaje ve správních řízeních vedených dle části šesté zákona o veřejném zdravotním pojištění transparentně vyhodnotit právě ve vztahu k dalším účastníkům správního řízení (a rovněž i ve vztahu k dalším správním řízením), ztěžuje Ústavu naplnit legální náležitosti řádného zhodnocení a může způsobit zřejmou objektivní nepřezkoumatelnost takového případného zhodnocení. **V souladu s výše uvedeným Ústav žádá o předložení analýzy nákladové efektivity se zveřejněnými výsledky.**

Ústav požaduje doplnění scénáře, kde je doba podávání zastropována KM křivkou PFS, nikoli KM křivkou TTD, s doplněním očištění dat OS v ramenu ripretinibu u pacientů pokračujících v léčbě po progresi.

III. ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET

1) Komparátor

V souladu s *Klinickou částí* výzvy Ústav požaduje, aby *rechallenge* sunitinibem nebyl uvažován v terapeutickém mixu analýzy dopadu na rozpočet. Ústav požaduje, aby bylo zachováno poměrné zastoupení dle odborné společnosti ČOS ze dne ze dne 8. 1. 2025 (č. j. sukl11507/2025) pro *rechallenge* imatinibem a BSC s adjustací na 100 %.

2) Způsob modelace

Žadatel vyčíslil plné pacientoroky odvozená na základě KM křivek TTD, resp. PFS zahrnutých intervencí při kvartálním nasazování pacientů, *dropout* je tedy zohledněn na úrovni pacientů. Tyto náklady jsou pronásobeny plnými náklady se zohledněním RDI (v případě hodnocené intervence). S ohledem na komplexnost modelu a jeho přezkoumatelnost a možné budoucí úpravy v průběhu správního řízení, Ústav požaduje předložení modelu (např. v režimu obchodního tajemství).

3) Počty pacientů a penetrace

Dle vyjádření odborné společnosti ČOS ze dne ze dne 8. 1. 2025 (č. j. sukl11507/2025) počty pacientů a penetrace odpovídají nastavení dle žadatele. Žadatel ovšem při kalkulaci počtu nově nasazených pacientů počítal s nezaokrouhlenými počty pacientů (např. 2,48 pacientů u imatinibu v 1. roce; 5,36 pacienta u BSC v 1. roce) nasazených v jednotlivých kvartálech. V případě, že žadatel bude počítat s novými pacienty se zahájenou léčbou dle kvartálu, Ústav preferuje, aby žadatel při kalkulaci dopadu na rozpočet vycházel z nově nasazených pacientů, kdy počet nově nasazených pacientů bude celé číslo. Pokud nelze tyto celé pacienty rozdělit do kvartálů v jednom roce rovnoměrně, lze akceptovat, že se počet pacientů v kvartálech v rámci jednoho roku bude lišit. Pro úplnost Ústav dodává, že necelé počty pacientů po uplatnění *dropout* dle KM křivky jsou již v průběhu modelace akceptovatelné.

4) Náklady

Ústav žádá o zohlednění výše úhrady pro konečného spotřebitele na LP QINLOCK 494 402,30 Kč/ balení.

Ústav požaduje předložení průměrných nákladů na hodnocenou intervenci v 5letém horizontu a jednotlivé průměrné náklady v jednotlivých letech na pacienta z modelu.

Ústav požaduje zohlednit dávkování 150 mg 1x denně za horizontem PFS, u pacientů mezi PFS a TTD pouze v analýze scénářů.

Žadatel aplikoval hodnotu RDI u hodnocené intervence, u imatinibu byla použita hodnota RDI 100 %, což vede k nadhodnocení nákladů na straně imatinibu. Ústav požaduje shodné přístup použití RDI v obou ramenech, tedy doplnění reálné RDI imatinibu nebo použití shodné RDI 100 % u všech léčebných modalit.

5) Výsledek

Výsledek byl předložen pouze v režimu obchodního tajemství, výsledky analýzy dopadu na rozpočet tak nejsou veřejně dostupné. K tomu Ústav podotýká, že neuvedení, resp. znepřístupnění těchto skutečností ostatním účastníkům řízení a v přeneseném slova smyslu i Ústavu, neboť ten má povinnost takovéto údaje ve správních řízeních vedených dle části šesté zákona o veřejném zdravotním pojištění transparentně vyhodnotit právě ve vztahu k dalším účastníkům správního řízení (a rovněž i ve vztahu k dalším správním řízením), ztěžuje Ústavu naplnit legální náležitosti řádného zhodnocení a může způsobit zřejmou objektivní nepřezkoumatelnost takového případného zhodnocení. **V souladu s výše uvedeným Ústav žádá o předložení analýzy dopadu na rozpočet se zveřejněnými výsledky.**

V analýze scénářů požaduje Ústav pro ověření souladnosti kalkulaci výsledku dle žadatele rovněž předložení scénáře vycházející z průměrných nákladů z modelu a plného ročního počtu nově nasazených pacientů.

Reference:

1. Odborné stanovisko ČOS ze dne 8. 1. 2025, č.j. sukl11507/2025.
2. Canada's Drug Agency (CADTH). Ripretinib Clinical and Pharmacoeconomic combined Report. [cit. 13.01.2025]. Dostupné z: <https://www.cda-amc.ca/ripretinib>.
3. Blay, J.-Y. *et al.* Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **21**, 923–934 (2020).
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for untreated locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma [ID3742] Committee Papers.
5. Ara, R. & Brazier, J. E. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health* **13**, 509–518 (2010).



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“), a v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), vydává toto

USNESENÍ

kterým společnosti:

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

IČ: 76611027

Atrium Building Floor 4th Strawinskylaan 30, 1077ZX Amsterdam

Nizozemské království

Zastoupena:

VALUE OUTCOMES s.r.o.

IČ: 27079333

Pernerova 691/42, 18600 Praha 4

(dále jen „Deciphera Pharmaceuticals“)

jako účastníku řízení vedeného pod sp. zn. SUKLS295576/2024 stanovuje v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 správního řádu lhůtu 10 dní ode dne doručení tohoto usnesení k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě k součinnosti ze dne 16. 1. 2025.

Odůvodnění

Dne 15. 11. 2024 obdržel Ústav žádost podanou účastníkem Deciphera Pharmaceuticals o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0255308	QINLOCK	50MG TBL NOB 1X90

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS295576/2024.

Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje všemi potřebnými podklady pro vydání rozhodnutí v tomto správním řízení, vyzval účastníka Deciphera Pharmaceuticals v souladu s ustanovením § 50 odst. 2 správního řádu k součinnosti spočívající v poskytnutí údajů potřebných pro rozhodnutí a určil mu přiměřenou lhůtu k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 správního řádu. Tato lhůta byla stanovena v délce 10 dní, a to vzhledem ke lhůtám stanoveným zákonem o veřejném zdravotním pojištění pro správní řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků pro léčbu vzácných onemocnění. Pokud žadatel předpokládá nebo zjistí časovou náročnost na doložení požadovaných podkladů delší, nežli je výše stanovená lhůta, Ústav doporučuje využít

institut přerušení řízení dle ustanovení § 64 odst. 2 správního řádu, díky kterému se staví lhůta pro vydání rozhodnutí.

Poučení

Proti tomuto usnesení je možno podat podle ustanovení § 76 odst. 5 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. Tatiana Švorcová

pověřena vedením Odboru cenotvorby a právní podpory řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

v z. Mgr. Eva Forgáčová

zástupce vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv