



Vyvěšeno dne: 17. 7. 2023

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 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“) **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

Amgen Europe B.V.

20080576

Minervum 7061, 4817ZK Breda

Nizozemské království

Zastoupena:

Amgen s.r.o.,

IČ: 27117804

Klimentská 1216/46, 110 00 Praha 1

(dále jen „žadatel“)

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“)

t a k t o

Ústav na základě žádosti žadatele o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255414	LUMYKRAS	120MG TBL FLM 240

(dále jen „LUMYKRAS“)

doručené dne **27. 5. 2022**, po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 10, § 39a, § 39b, § 39c odst. 4 a § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. stanovuje léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255414	LUMYKRAS	120MG TBL FLM 240

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 7 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **maximální cenu ve výši 137 600,11 Kč.**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 2 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

2. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255414	LUMYKRAS	120MG TBL FLM 240

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky sotorasib pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 137 600,11 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 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. **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Sotorasib je hrazen v monoterapii u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium III neoperabilní) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic s mutací KRAS G12C, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

Přípravek je hrazen u pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny. Terapie je hrazena do progresu onemocnění.

První 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.

Odůvodnění

Dne **27. 5. 2022** Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku LUMYKRAS.

Doručením žádosti žadatele tak bylo zahájeno správní řízení **sp. zn. SUKLS112768/2022.**

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.

Dne **3. 6. 2022** Ústav vyzval žadatele k odstranění nedostatku žádosti spočívajícího v neuhrazení náhrady výdajů za provedení odborných úkonů a usnesením č. j. sukl117430/2022 mu k tomu stanovil lhůtu 15 dní ode dne doručení usnesení a zároveň řízení přerušil do dne odstranění nedostatku žádosti, nejdéle však do uplynutí výše uvedené lhůty. Ústav téhož dne vyzval rovněž žadatele k zaplacení správní poplatku (viz dokument č. j. sukl117436/2022).

Dne **7. 6. 2022** Ústav obdržel podání žadatele doklad o zaplacení náhrady výdajů za provedení odborných úkonů a správního poplatku.

Dne **8. 6. 2022** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že pokračuje ve správním řízení, jelikož žadatel odstranil nedostatek žádosti dne 7. 6. 2022 a vzhledem k tomu, že tento nedostatek byl odstraněn ještě před doručením usnesení č. j. sukl117430/2022, přerušeni předmětného správního řízení nenastalo.

Dne **13. 6. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující certifikáty potvrzující jeho tvrzení ohledně cen výrobce v Dánsku a Chorvatsku. Žadatel prohlašuje, že v Dánsku není z důvodu přímé distribuce odečítána marže ve výši 6,5 % a tedy cena nalezená je rovna ceně výrobní a činí

57 708,47 DKK/balení. Žadatel rovněž prohlašuje, že v Chorvatsku není žádné balení léčivého přípravku LUMYKRAS komerčně dostupné, a tedy není přítomné na trhu.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 13. 6. 2022 (č. j. sukl124191/2022) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Dánsko

Ústav uvádí, že žadatelem předložený cenový certifikát ze dne 8. 6. 2022 má charakter čestného prohlášení, které bez dalšího neprokazuje nesprávnost Ústavem zjištěných cenových referencí (ze dne 17. 6. 2022) dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Pro rozporování Ústavem zjištěných cenových referencí je nezbytné, aby účastník řízení 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 od výrobce ke dni zjištění ceny Ústavem. Pokud účastník 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 řízení nedisponuje žádnou fakturou, lze odlišnost prokázat i dalšími důkazy, např. sdělením autority v dané zemi. Vzhledem k tomu, že účastník řízení takové důkazy nepředložil, vyhodnotil Ústav předložený cenový certifikát jako neprůkazný.

Chorvatsko

K tomu Ústav uvádí, že žadatelem předložené potvrzení o neobchodování léčivého přípravku LUMYKRAS na chorvatském trhu má charakter čestného prohlášení a bez dalšího dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dostatečně neprokazuje opak zjištění Ústavu. Pro prokázání neobchodování léčivého přípravku je nutno předložit Ústavu průkazný doklad o neobchodování léčivého přípravku v dané zemi, např. data z IMS databáze, potvrzení distributora, případně potvrzení místní autority. Vzhledem k tomu, že účastník řízení takové důkazy nepředložil, vyhodnotil Ústav předložený cenový certifikát jako neprůkazný.

Dne **21. 6. 2022** Ústav založil do spisu pod č. j. sukl129957/2022 cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady. Tyto již nejsou aktuální.

Dne **28. 6. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující doplnění ve formě faktury z Dánska.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 28. 6. 2022 (č. j. sukl136738/2022) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Dánsko

Ústav konstatuje, že žadatelem předložená faktura, která je datována ke dni 6. 6. 2022, prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku LUMYKRAS 120MG TBL FLM 240 ve výši 57 464,13 DKK v Dánsku k uvedenému datu. Cena výrobce je shodná s cenou, kterou zjistil Ústav ve dánské databázi dne

17. 6. 2022. S ohledem na dodané podklady zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 57 464,13 DKK prokázanou účastníkem řízení.

Dne **29. 6. 2022** Ústav požádal Českou onkologickou společnost ČLS JEP (ČOS) o stanovisko k otázce obvykle používaných terapeutických postupů v terapii dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic („non-small cell lung cancer“, NSCLC), u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby. Ústav uvádí následující dotazy:

1) Považuje ČOS chemoterapii u pacientů v první linii NSCLC, u kterých není indikována imunoterapie nebo kombinace imunoterapie a chemoterapie, za obvykle používaný terapeutický postup v současné klinické praxi v ČR? (pozn. za obvyklý terapeutický postup se považuje běžně používaný postup v dané indikaci, který je současně hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění). Pokud ne, Ústav žádá o zdůvodnění.

2) Považuje ČOS u pacientů s pokročilým NSCLC, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby, za obvykle používaný terapeutický postup v současné klinické praxi v ČR léčbu těmito léčivými látkami:

i) nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii

ii) erlotinib v monoterapii

příčemž tyto léčivé látkami budou představovat kromě docetaxelu a pemetrexedu relevantní komparátory pro sotorasib.

3) V případě, že terapie léčivými látkami dle bodu 1) a 2) (případně pouze některými z nich) jsou v klinické praxi obvykle používány, Ústav žádá ČOS rovněž o upřesnění, jaké je jejich (přibližné) procentuální zastoupení v české klinické praxi.

Dne **1. 7. 2022** Ústav založil do spisu pod č. j. sukl139743/2022 aktualizované cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše úhrady zohledňující výše uvedené podání žadatele ze dne 28. 6. 2022.

Dne **26. 7. 2022** Ústav obdržel odborné stanovisko ČOS, ve kterém uvádí následující odpovědi na dotazy Ústavu:

Ad 1)

Podle pravidel medicíny založené na důkazech je chemoterapie v první linii indikována u nemocných nevhodných pro imunoterapii inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi a u nemocných bez potvrzených řídících aberací (EGFR, ALK, ROS).

Ad 2)

U pacientů s pokročilým NSCLC, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové, je léčbou první volby monochemoterapie docetaxelem. V současných léčebných postupech je chemoterapie v první linii indikována pouze u nemocných nevhodných pro

imunoterapii inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi. Podání nivolumabu nebo atezolizumabu v monoterapii přicházelo v úvahu v době, kdy nebyla úhrada imunoterapie checkpoint inhibitory v první linii. Indikace erlotinibu u nemocných bez EGFR mutace nemá klinické opodstatnění.

Ústav vzal stanovisko ČOS na vědomí, viz část „Identifikace relevantních komparátorů“.

Dne **22. 8. 2022** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v upřesnění klinických dat a doplnění analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet dle požadavků Ústavu uvedených ve výzvě a usnesením č. j. sukl175727/2022 mu k tomu stanovil lhůtu v délce 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **26. 8. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o prodloužení lhůty k poskytnutí Ústavem požadovaných podkladů, a to o dalších 14 kalendářních dnů – tedy do 20. 9. 2022. Žadatel uvedl, že požadovaná lhůta je přiměřená a v zájmu všech účastníků řízení, neboť umožní, aby žadatel podal v rámci součinnosti podklady pro rozhodnutí v nejvyšší možné kvalitě.

Dne **26. 8. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl180290/2022 lhůtu k poskytování součinnosti prodloužil do 20. 9. 2022.

Dne **20. 9. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 22. 8. 2022.

Ústav se k podání žadatele blíže vyjadřuje v části „Hodnocení klinického přínosu“ a v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne **4. 10. 2022** Ústav vydal první hodnotící zprávu, č. j. sukl214600/2022, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl214603/2022. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne **18. 10. 2022** Ústav obdržel pod č. j. sukl228306/2022 podání účastníka řízení Svaz, který uvedl, že Ústav navrhuje stanovit úhradu i přes skutečnosti, že posuzovaný léčivý přípravek více než dvojnásobně přesahuje hranici ochoty platit, konkrétně oproti docetaxelu činí ICER 2 789 075 Kč/QALY a oproti pemetrexedu 2 601 880 Kč/QALY. Dále účastník Svaz uvádí, že i přesto, že držitel rozhodnutí o registraci k hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet nepředložil návrh finančního ujednání v režimu obchodního tajemství, účastník Svaz dohledal ve veřejně dostupných zdrojích, že ujednání pro vstup sotorasibu do systému úhrad bylo předloženo v jiných zemích Evropy. Ústav i přes vysoký ICER k uzavření ujednání držitele nevyzval.

Ústav k tomu uvádí, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku LUMYKRAS, a proto s ohledem na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění není prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno. Prokázání nákladové efektivity bude vyžadováno u případného stanovení trvalé úhrady. Výše ICER tak sama o sobě nemá v zásadě žádný význam ve vztahu k samotné možnosti přiznání první dočasné úhrady u předmětných přípravků. Nadto Ústav uvádí, že platné právní předpisy žádnou konkrétní hranici ochoty platit ve spojitosti s úhradami ambulantních léčivých přípravků neupravují.

Účastník Svaz uvádí, že celkové náklady na všechny léčivé přípravky, určené k léčbě karcinomu plic, označené v rozhodnutí symbolem „S“, které jsou účtovány jako zvlášť účtované přípravky zdravotní pojišťovně pouze specializovanými pracovišti, a to na základě smlouvy uzavřené mezi poskytovatelem a plátcem, dosahovaly výše přes 40,4 mil. Kč v roce 2021 pouze u jedné ze zaměstnaneckých zdravotních pojišťoven, která v tomto období zajišťovala úhradu péče pro 7 % ze všech pojištěnců. Navýšení celkových nákladů na centrovou léčbu karcinomu plic o více jak 20 % v prvním roce jen jediným léčivým přípravkem se tak z pohledu celkových úhrad alokovaných pro onkologickou léčbu jeví jako vysoké a není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť ohrožuje stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění. Účastník Svaz dále uvádí, že pro rok 2022 bylo podle vyhlášky č. 396/2021 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad za hrazené služby a regulačních omezení pro rok 2022, pro skupinu onkologie – solidní nádory plánováno navýšení nákladů o 16 %. Pokud tedy jen jediný přípravek představuje navýšení všech stávajících nákladů o 20 % v prvním roce, nepochybně dojde k překročení plánovaného objemu nákladů v této skupině centrových léčiv. Není akceptovatelné, aby Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzoval. Účastník Svaz v této souvislosti odkazuje na ustanovení § 39d odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K tomu Ústav uvádí, že v návaznosti na rozhodnutí odvolacího orgánu, č. j. MZDR 29626/2022-2/OLZP, sp. zn.: L59/2022 ze dne 20. 12. 2022 bylo přistoupeno ke změně praxe týkající se hodnocení dopadu na rozpočet u vysoce inovativních léčivých přípravků. Nově Ústav vyhodnocuje, zda předložený dopad na rozpočet není v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (<https://www.sukl.cz/leciva/zmena-praxe-tykajici-se-hodnoceni-dopadu-na-rozpocet-ve>).

Ústav dále posoudil podání účastníka Svaz v souladu s rozhodnutími Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, a č. j.: MZDR 16698/2022-2/OLZP, zn.: L29/2022, ze dne 9. 6. 2022 (a rovněž na tato rozhodnutí navazujícími informacemi o požadavku na vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledku hodnocení analýzy dopadu na rozpočet publikovanými na webových stránkách Ústavu <https://www.sukl.cz/leciva/vyjadreni-zdravotnich-pojistoven-k-vysledku-analyzy-dopadu>). Ústav vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.:

L71/2019 mají být doložená vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Ústav po důkladné úvaze neakceptuje vyjádření účastníka Svaz, neboť odhad navýšení celkových nákladů na centrovou léčbu karcinomu plic o více jak 20 % považuje za nepřezkoumatelný, jelikož z předloženého není zřejmé, jak účastník Svaz dospěl k tomuto předpokladu navýšení o 20 %. Ústav rovněž neshledává příléhavé srovnání s očekávatelným navýšením nákladů na rok 2022, neboť předmětný léčivý přípravek v hodnocené indikaci vstoupí na trh v roce 2023. Dle vyhlášky č. 315/2022 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad za hrazené služby a regulační omezení pro rok 2023, pro skupinu onkologie – solidní nádory je navýšení nákladů vyjádřeno indexem 1,30.

Ústav nicméně dodává, jak je uvedeno níže, že došlo k uzavření smluvních ujednání mezi žadatelem a všemi zdravotními pojišťovnami, a proto lze dopad na rozpočet pokládat za akceptovatelný. Ústav dále uvádí, že výsledek žadatelem předloženého scénáře zohledňující cenové ujednání uzavřené mezi žadatelem a účastníky Svaz a VZP není příznivější než aktualizovaný dopad na rozpočet dle aktuálně navrhované výše úhrady.

Účastník Svaz dále žádá Ústav, aby zohlednil skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci uzavírá v jiných zemích ujednání, která snižují dopad na rozpočet a umožní tak udržitelnost nákladů systému zdravotní péče, a aby vyzval k doložení takových smluvních ujednání mezi držitelem a zdravotními pojišťovnami, která by v rámci obchodního tajemství zajišťovala akceptovatelnou výši dopadu do rozpočtu pro rozpočty veřejného zdravotního pojištění.

Svaz závěrem uvádí, že mu žadatel k jednání dosud žádnou nabídku nepředložil.

K tomu Ústav uvádí, že dne 14. 12. 2022 vydal sdělení, kterým poskytl žadateli a účastníkům Svaz a VZP lhůtu k jednání, která jsou nezbytná pro správné nastavení analýzy dopadu na rozpočet a zároveň k předložení informace o výsledku těchto jednání, a to v délce 30 dní ode dne doručení sdělení. Dne 9. 1. 2023 Ústav obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém sděluje, že se žadatelem uzavřel dohodu o ceně, kterým se snižují náklady na léčbu posuzovaným přípravkem. Ústav proto uvádí, že k datu vydání rozhodnutí již nelze považovat výše uvedené vyjádření účastníka Svaz za relevantní, neboť v mezidobí došlo k uzavření smluv o ceně léčivého přípravku LUMYKRAS (které žadatel uzavřel s účastníkem Svaz i účastníkem VZP, viz. níže – podání žadatele ze dne 16. 12. 2022). Ústav nadto opakovaně uvádí, že výsledek veřejného scénáře dopadu na rozpočet je příznivější než výsledek žadatelem předloženého scénáře dne 26. 10. 2022 zohledňující cenové ujednání mezi žadatelem a účastníky Svaz a VZP.

Ústav pro úplnost uvádí, že dne 10. 7. 2023 (č. j. sukl164895/2023 a opakovaně i dne 11. 7. 2023, č. j. sukl165513/2023) byl ze strany žadatele předložen scénář výhradně pro analýzu dopadu na rozpočet obsahující aktualizovaný návrh finančního ujednání. Tento scénář je příznivější než výsledek původně předloženého scénáře žadatelem ze dne 26. 10. 2023.

Dne **20. 10. 2022** Ústav obdržel podání účastníka řízení VZP obsahující vyjádření k 1. hodnotící zprávě. Účastník VZP uvádí, že není jasné, z jakého důvodu Ústav navrhuje podmínky úhrady léčivému přípravku LUMYKRAS v indikaci léčba pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV), zejména pak, jak Ústav interpretuje znění SmPC uvedeného léčivého

přípravku. Jelikož v SmPC není dále specifikováno, zda cílovou populaci představují pacienti pouze s „lokálně pokročilým (IIIB)“ nebo i „metastatickým (IV)“ nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), účastník VZP požaduje, aby Ústav rozvedl svoji argumentaci, proč navrhuje stanovit úhradu pro obě skupiny pacientů. Účastník VZP uvádí, že do registrační studie CodeBreak 100 byli sice zařazeni pacienti z obou těchto skupin, nicméně pacientů ve stadiu IV bylo 96 %, z čehož vyplývá, že pacientů ve stadiu IIIB bylo méně než 4 %.

Ústav k tomu uvádí, že klinická studie CodeBreak 100 zahrnovala také pacienty v klinickém stádiu IIIB, kteří sice představovali méně než 4 % pacientů, nicméně pro léčbu vyšší linie není, jak je uvedeno také ve vyjádření ČOS (ze dne 29. 11. 2022), po selhání první linie léčby primárně rozhodující klinické stádium, ale typ léčebného režimu použitý v první linii. U těchto pacientů je možností volby první linie léčby radio-chemoterapie následovaná udržovací imunoterapií (v závislosti na expresi PD-L1). Není proto důvodné vyřazovat léčbu sotorasibem u pacientů s přítomnou mutací KRAS G12C také v tomto stádiu onemocnění.

Účastník VZP uvádí, že s výše uvedenou námitkou přímo souvisí problematika stanovení správného komparátoru. Účastník VZP podotýká, že ze stanoviska ČOS vyplývá pouze to, že u pacientů s „pokročilým“ NSCLC vhodných k terapii checkpoint inhibitory se použijí v 1. linii checkpoint inhibitory. Dle názoru účastníka VZP „pokročilým“ NSCLC tedy musí být míněno „metastatický“ NSCLC (tedy stádium IV), jelikož aktuálně platné podmínky úhrady umožňují úhradu checkpoint inhibitorů v 1. linii právě u stádia IV. Ze stanoviska ČOS tedy dle názoru účastníka VZP nevyplývá, že checkpoint inhibitory jsou nasazovány v 1. linii u „lokálně pokročilého“ (IIIB) NSCLC, jelikož to jejich aktuálně platné podmínky úhrady neumožňují. Účastník VZP považuje za relevantní komparátor pro léčivý přípravek LUMYKRAS v předmětné indikaci právě léčivé přípravky ze skupiny checkpoint inhibitorů, a tedy požaduje posouzení inovativnosti a předložení analýzy nákladové efektivity oproti checkpoint inhibitorům, jakožto relevantním komparátorům v subpopulaci pacientů s „lokálně pokročilým“ NSCLC (IIIB).

Ústav k tomu na základě stanoviska ČOS (ze dne 29. 11. 2022) uvádí, že pro pacienty s lokálně pokročilým NSCLC (stádia IIIB) je v první linii léčby možností volby radio-chemoterapie následovaná udržovací imunoterapií durvalumabem, který má stanovenou trvalou úhradu. Ve druhé linii již není obvyklé léčbu checkpoint inhibitory opakovat. Pouze v případě, že pacienti nemají indikovanou imunoterapii v první linii, lze imunoterapii podat v následné linii. Považovat za relevantní komparátor checkpoint inhibitory není odůvodněné, protože k podání sotorasibu stále dojde až po předchozím selhání na imunoterapii.

Účastník VZP dále uvádí, že dostupná klinická evidence má řadu limitací. Účinnost léčivého přípravku LUMYKRAS vychází z jednoramenné studie CodeBreak 100 II. fáze. Posouzení splnění kritérií vysoce inovativního léčivého přípravku (VILP) je pak provedeno na základě nepřímého porovnání této studie s kontrolní větví studie SELECT-1. Studie CodeBreak 100 měla odlišně stanovené primární cíle, dále se lišila zařazenou populací.

Vzhledem k tomu, že v průběhu řízení byly na základě Výzvy k součinnosti (ze dne 13. 1. 2023) Ústavu předloženy aktualizované výsledky studie fáze 3 CodeBreaK 200 s přímým srovnáním sotorasibu s docetaxelem, nepovažuje již Ústav výsledky nepřímého srovnání za relevantní.

V návaznosti na výše uvedené námitky účastník VZP uvádí, že analýza nákladové efektivity byla provedena v indikaci pokročilý NSCLC s mutací KRAS G12C u populace dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby. K tomu účastník VZP opět uvádí, že pro tuto populaci jsou relevantním komparátorem léčivé přípravky s obsahem léčivé látky nivolumab či atezolizumab, tj. checkpoint inhibitory. S tím souvisí i hodnocení dopadu na rozpočet, kdy byl použit pouze komparátor docetaxel/pemetrexed.

K analýze dopadu na rozpočet účastník VZP uvádí, že počet pacientů a jejich penetrace jsou zásadními parametry, od nichž se přímo odvíjejí náklady v analýze dopadu na rozpočet. Jsou to právě náklady na VILP, které jsou dále podkladem pro uzavírání smluv plynoucích z dikce zákona. S ohledem na tyto skutečnosti považuje účastník VZP za nezbytné řádně a detailně předložit objasnění a validaci počtu pacientů.

Účastník řízení VZP dále nesouhlasí s tvrzením Ústavu, že výsledný dopad na rozpočet lze považovat za očekávatelný. Účastník VZP provedl predikci nákladů na skupinu léčivých přípravků (tzv. checkpoint inhibitorů) v diagnostické skupině dle MKN-10 C34 – Zhoubný novotvar průdušky (bronchu) a plic. Při srovnání predikovaných nákladů na léčivé přípravky checkpoint inhibitorů a dopadu na rozpočet léčivého přípravku LUMYKRAS dochází k navýšení nákladů o 17,7 – 11,5 % v prvních 5 letech. Takový dopad považuje účastník VZP za neakceptovatelný. Účastník VZP nesouhlasí s rozhodovací praxí Ústavu, kdy Ústav neposuzuje výši dopadu na rozpočet u správních řízení vedených dle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a poukazuje na ustanovení § 39d odst. 1 téhož zákona („je-li to ve veřejném zájmu...“). Závěrem účastník VZP uvádí, že v souladu s veřejným zájmem je v rámci nákladných diagnostických skupin v některých případech nezbytné uzavírat smlouvy o sdílení rizik a limitaci nákladů s držiteli rozhodnutí o registraci.

Ústav na základě stanoviska ČOS (ze dne 29. 11. 2022) viz. výše k tomu uvádí, že nepovažuje léčbu checkpoint inhibitory v indikaci pokročilý NSCLC s mutací KRAS G12C u populace dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby za relevantní komparátor. Relevantní komparátory docetaxel/pemetrexed použité v analýze nákladové efektivity a dopadu na rozpočet považuje Ústav za správně zvolené.

Ústav uvádí, že počet pacientů v analýze dopadu na rozpočet byl stanoven na základě portálu SVOD (Dušek 2018), registru LUCAS 2021, AACR GENIE 2020 a zápisu poradního sboru. Tento počet pacientů dále nebyl ve stanovisku ČOS (ze dne 29. 11. 2022) nijak rozporován. Ústav proto považuje odhad velikosti cílové populace v analýze dopadu na rozpočet za podložený a přezkoumatelný.

Dále k analýze dopadu na rozpočet se Ústav odkazuje na změnu praxe, jak uvedl i v rámci vypořádání námítky účastníka Svaz výše.

Ústav posoudil podání účastníka VZP v souladu s rozhodnutími Ministerstva zdravotnictví, viz výše, a po důkladné úvaze k vyjádření účastníka VZP uvádí, že takové vyjádření považuje za akceptovatelné, neboť bylo podloženo konkrétními a relevantními úvahami popsány dále. Ve svém vyjádření VZP v hodnoceném období uvedla predikci nákladů na skupinu léčivých přípravků (tzv. checkpoint inhibitorů) v diagnostické skupině dle MKN-10 C34 – Zhoubný novotvar průdušky (bronchu) a plíce. Tato predikce byla následně ze strany VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaném v první hodnotící zprávě. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 60% podíl pojištěnců VZP. Hodnocená intervence tak pro rozpočet VZP znamená navýšení nákladů o 17,7-11,5 %. Dle vyjádření VZP je pak takové navýšení v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť může ohrozit stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění.

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

Vzhledem k tomu, že Ústavu byly předloženy smlouvy o limitaci nákladů na předmětný léčivý přípravek uzavřené mezi žadatelem a účastníkem Svaz i účastníkem VZP (viz. níže – podání žadatele ze dne 16. 12. 2022), není výše uvedené vyjádření VZP ke dni vydání rozhodnutí již relevantní, neboť se vztahuje k veřejnému výsledku dopadu na rozpočet prezentovanému v první hodnotící zprávě. Ústav dále uvádí, že výsledek žadatelem předloženého scénáře dne 26. 10. 2022 zohledňující cenové ujednání uzavřené mezi žadatelem a účastníky Svaz a VZP není příznivější než aktualizovaný dopad na rozpočet dle aktuálně stanovené výše úhrady.

Ústav pro úplnost uvádí, že dne 10. 7. 2023 (č. j. sukl164895/2023 a opakovaně i dne 11. 7. 2023, č. j. sukl165513/2023) byl ze strany žadatele předložen scénář výhradně pro analýzu dopadu na rozpočet obsahující aktualizovaný návrh finančního ujednání. Tento scénář je příznivější než výsledek původně předloženého scénáře žadatelem ze dne 26. 10. 2022.

Dne **26. 10. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující vyjádření k podání účastníka VZP ze dne 20. 10. 2022. Část podání byla označená jako obchodní tajemství, Ústav ji proto nezveřejnil.

Žadatel uvádí, že design klinické studie CodeBreak 100 zahrnoval pacienty jak v metastatickém stádiu IV, tak v locally advanced (neoperovatelném) stádiu IIIB. Žadatel dále upozorňuje, že léčivá látka durvalumab patřící do kategorie imunoterapie checkpoint inhibitory PD1 (/PD-1L) je hrazena ve stádiu NSCLC IIIB. Proto existuje hrazená možnost předléčení imuno-onkologickou terapií v první linii NSCLC inoperabilního stádia IIIB. Princip nevhodnosti komparátorů atezolizumabu a nivolumabu je identický jako pro stádium IV, tj. opakování látek se stejným mechanismem účinku v dalších liniích není vhodné. Závěrem žadatel uvádí, že navrhovaná úhrada sotorasibu Ústavem je v

souladu doporučeními ČOS (Modrá kniha), která obecně preferují v případě diagnostikovaných onkogenních mutací cílenou léčbu zamezující onkogennímu působení těchto mutací.

Ústav vzal podání žadatele na vědomí a k problematice volbě komparátoru odkazuje na vypořádání námítky účastníka VZP ze dne 20. 10. 2022, kde se touto problematikou zabývá.

Ústav dále k předmětnému podání uvádí následující: vzhledem k tomu, že část podání je vedeno v režimu obchodního tajemství (žadatel předložil v režimu obchodního tajemství návrh finančního ujednání na snížení nákladů a výsledek analýzy dopadu na rozpočet reflektující tento návrh) Ústav pouze obecně konstatuje, že výsledek tohoto scénáře není příznivější než aktualizovaný dopad na rozpočet dle aktuálně navrhované výše úhrady.

Dne **11. 11. 2022** Ústav zaslal ČOS doplňující dotazy ke stanovisku ze dne 8. 7. 2022 (žádost založena do spisu dne 21. 11. 2022). Ústav žádal odbornou společnost o upřesnění stanoviska ze dne 8. 7. 2022, zda se týkalo pouze pacientů s metastatickým NSCLC nebo zahrnovalo také pacienty s lokálně pokročilým NSCLC ve stádiu IIIB.

1) V případě, že se vyjádření ČOS týkalo pouze pacientů s metastatickým NSCLC, Ústav žádal odbornou společnost rovněž o:

a) upřesnění, zda u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC (nikoliv metastatickým), u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby, jsou checkpoint inhibitory (nivolumab, atezolizumab) obvykle používaným terapeutickým postupem v současné klinické praxi v ČR, a tudíž i relevantní komparátory, jak uvádí ve svém podání účastník VZP.

b) informaci, jaké je (přibližné) procentuální zastoupení pacientů léčených nivolumabem a atezolizumabem (pro každou léčivou látku zvlášť) v předmětné indikaci lokálně pokročilého NSCLC v české klinické praxi.

2) Ústav dále žádal odbornou společnost o vyjádření, zda účastníkem VZP odhadovaný počet pacientů léčených sotorasibem lze považovat za reálný a odpovídající podmínkám české klinické praxe. Případně o upřesnění odhadovaného počtu pacientů léčených sotorasibem. V případě, že by odborná společnost považovala u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC ve stádiu IIIB za relevantní komparátory nivolumab a atezolizumab, Ústav žádal rovněž o odhad počtu léčených pacientů těmito léčivými látkami v předmětné populaci a zároveň o upravený odhad počtu pacientů vhodných pro léčbu sotorasibem, resp. o upravený odhad jeho budoucího zastoupení na trhu (tzv. penetrace).

Dne **2. 12. 2022** Ústav obdržel stanovisko ČOS, ve kterém uvádí následující odpovědi:

Ad 1a)

Klinická studie Codebreak 100 zahrnovala také pacienty ve klinickém stádiu IIIB. Pro léčbu vyšší linie po selhání prvoliniové léčby není primárně rozhodující klinické stadium, ale typ léčebného režimu použitý v první linii. U těchto pacientů je možností volby první linie radio-chemoterapie následovaná udržovací imunoterapií (v závislosti na expresi PD-L1). Ve druhé linii již není obvyklé

opakovat léčbu inhibitory kontrolních bodů. Pouze v případě, že pacienti nemají indikovanou imunoterapii v první linii, dochází k podání imunoterapie v následní linii. Považovat imunoterapii za komparátora vůči sotorasibu není odůvodněné, protože k podání sotorasibu stále dojde až po předchozím selhání na imunoterapii.

Ad 1b)

ČOS nepovažuje dotaz za relevantní vzhledem k tomu, že sotorasib nepředstavuje komparátor imunoterapie.

Ad 2)

Vzhledem k tomu, že Ústav považuje odhad velikosti cílové populace za podložený a přezkoumatelný, není potřebné další vyjádření odborné společnosti.

Ústav vzal výše uvedené vyjádření ČOS na vědomí a uvádí, že na základě tohoto vyjádření považuje výše uvedené námitky VZP za bezpředmětné.

Dne **14. 12. 2022** Ústav vydal sdělení, kterým poskytl žadateli a účastníkům Svaz a VZP lhůtu k jednání, která jsou nezbytná pro správné nastavení analýzy dopadu na rozpočet a zároveň k předložení informace o výsledku těchto jednání, a to v délce 30 dní ode dne doručení sdělení.

Dne **16. 12. 2022** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém uvádí, že již přistoupil k jednání s plátcí a uzavřel příslušné dohody v souladu s aktualizovaným dopadem na rozpočet ve formě obchodního tajemství ze dne 26. 10. 2022. Žadatel má za to, že všechny požadavky Ústavu ve sdělení jsou již vypořádané, a proto žádá Ústav, aby přikročil k vydání rozhodnutí.

Dne **5. 1. 2023** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém informuje, že se žadatelem uzavřel smluvní ujednání limitující náklady na léčbu předmětným léčivým přípravkem, které bylo uzavřené v souladu s návrhem finančního ujednání založeného do spisu v režimu obchodního tajemství.

Dne **9. 1. 2023** Ústav obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém sděluje, že se žadatelem uzavřel dohodu o ceně, kterým se snižují náklady na léčbu posuzovaným přípravkem.

Ústav vzal výše uvedená podání žadatele a účastníků VZP a Svaz na vědomí a pouze opakovaně konstatuje, že na základě nově vyhledávaných cenových referencí je úhrada pro konečného spotřebitele pod úrovní uzavřeného cenového ujednání.

Dne **13. 1. 2023** Ústav z důvodu, že vyšla najevo nová skutečnost ve smyslu, že v dané indikaci probíhá randomizovaná studie fáze 3 (CodeBreak 200, NCT04303780), která přímo srovnává léčbu sotorasibem s docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím NSCLC s mutací KRAS p.G12C po předchozí systémové léčbě, vyzval žadatele k součinnosti při opatrování podkladů pro rozhodnutí spočívající v upřesnění klinických dat a doplnění analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet na základě požadavků uvedených

blíže ve výzvě a usnesením č. j. sukl11446/2023 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **19. 1. 2023** Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o prodloužení lhůty k poskytnutí Ústavem požadovaných podkladů, a to o dalších 14 kalendářních dnů – tedy do 13. 2. 2023. Žadatel svou žádost odůvodnil časovou náročností na přípravu odpovědi na výzvu k součinnosti a uvedl, že požadovaná lhůta je přiměřená a v zájmu všech účastníků řízení, neboť umožní, aby žadatel podal v rámci součinnosti podklady pro rozhodnutí v nejvyšší možné kvalitě.

Dne **19. 1. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele částečně vyhověl a usnesením č. j. sukl17392/2023 lhůtu k poskytnutí součinnosti prodloužil, a to pouze do 7. 2. 2023.

Dne **2. 2. 2023** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení, a to do doby doplnění Ústavem požadovaných klinických a zdravotně-ekonomických analýz, nejpozději však do 28. 2. 2023.

Dne **3. 2. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl30594/2023 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **28. 2. 2023** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 13. 1. 2023, včetně podkladů označených jako obchodní tajemství, které Ústav nezveřejnil.

Ústav se k podání blíže vyjadřuje v částech „Posouzení inovativnosti“ a „HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET“.

Dne **1. 3. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 28. 2. 2023 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **26. 4. 2023** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl102235/2023.

Dne **15. 5. 2023** Ústav vydal druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl115400/2023, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl115401/2023. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne **22. 5. 2023** Ústav obdržel žádost žadatele (druhou v pořadí) o přerušení předmětného správního řízení, a to do doby nutné pro uzavření ujednání o limitaci prostředků zdravotního pojištění, nejpozději však do 30. 6. 2023. Žadatel uvedl, že plánuje aktualizovat smluvní ujednání, aby byla v souladu s druhou hodnotící zprávou a také s veřejným zájmem.

Dne **22. 5. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl121835/2023 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **29. 5. 2023** Ústav obdržel podání účastníka VZP obsahující vyjádření ke druhé hodnotící zprávě. Účastník VZP uvádí, že Ústav navrhuje přiznat úhradu VILP i přes fakt, že žadatel nepředložil metodicky správnou analýzu nákladové efektivity. Účastník VZP s tímto postupem Ústavu nesouhlasí. Dle účastníka VZP ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění nelze vykládat tak, že držitel rozhodnutí o registraci v průběhu správního řízení nemusí předložit metodicky vyhovující analýzu nákladové efektivity, ostatně povinnost takovou analýzu předložit ukládá § 39d odst. 5 téhož zákona. Účastník VZP dále upozorňuje, že v předmětné hodnotící zprávě není uvedeno, kolik QALY hodnocený léčivý přípravek přináší vůči komparátoru. Tento zásadní parametr, který udává přínos hodnocené intervence pro pacienta, je pro plátce z pohledu posouzení hodnocené intervence se standardně hrazenou terapií zásadní.

K tomu Ústav uvádí, že jelikož mu dosud nebyl předložen metodicky správný scénář, nedisponuje tak relevantním výsledkem analýzy nákladové efektivity, a to včetně přínosů QALY. Z tohoto důvodu nelze hodnocenou intervenci v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci. Nicméně hodnocení nákladové efektivity není dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění v případě stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku vyžadováno. Nepředložení metodicky správných scénářů (zjistí-li Ústav nedostatky v žadatelem předložené analýze nákladové efektivity), proto není důvodem pro nepřiznání dočasné úhrady ze zdravotního pojištění. Při případné žádosti o trvalou úhradu bude požadovat vypracování metodicky správné analýzy nákladové efektivity na základě aktuálních dat. Ústav dále uvádí, že v hodnocení analýzy nákladové efektivity jsou vypsány zásadní limitace a nedostatky, které by pak měly být zohledněny v případě stanovení trvalé úhrady. Ústav tak považuje námitku účastníka VZP v této chvíli za nepřijatelnou.

K předložené analýze nákladové efektivity se Ústav blíže vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne **28. 6. 2023** Ústav obdržel žádost žadatele (třetí v pořadí) o přerušení předmětného správního řízení, a to do doby nutné pro uzavření ujednání o limitaci prostředků zdravotního pojištění, nejpozději však do 10. 7. 2023. Žadatel opětovně uvádí, že plánuje aktualizovat smluvní ujednání, aby byla v souladu s druhou hodnotící zprávou a také s veřejným zájmem.

Dne **28. 6. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl156345/2023 správní řízení dle jeho požadavku přerušil. Zároveň Ústav vyznamenal účastníky řízení, že ode dne 1. 7. 2023 do dne doručení usnesení pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **10. 7. 2023** Ústav obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém sděluje, že se žadatelem uzavřel smlouvu (resp. dodatek k původní smlouvě) a odkazuje na registr smluv.

Dne **10. 7. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém uvádí, že se s plátcí zdravotní péče dohodnul na smluvním ujednání, které se odráží ve výsledném dopadu do rozpočtu, a proto žádá Ústav, aby pokračoval v řízení a přikročil k vydání rozhodnutí.

Část podání byla označena jako obchodní tajemství, kterou Ústav nezveřejnil.

Totožné podání žadatele obdržel Ústav dne **11. 7. 2023**.

Ústav vzal výše uvedená podání žadatele a účastníka Svaz na vědomí a zohlednil je v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne **11. 7. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 10. 7. 2023 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **12. 7. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém doplňuje odkaz na uzavřené smlouvy s plátcí.

Dne **12. 7. 2023** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém potvrzuje, že uzavřel se žadatelem smlouvu o snížení nákladů na léčbu léčivým přípravkem LUMYKRAS.

Ústav vzal výše uvedená podání žadatele a účastníka VZP na vědomí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL [cit. 2022-07-01]. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. Novotvary 2018 ČR, Česká republika: ÚZIS [cit. 2022-07-01]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
3. Skříčková a spol. Nemalobuněčný karcinom plic. Vnitř Lék 2017; 63(11): 861–874.
4. Skoulidis et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2371-2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695.
5. Goulding et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. Cancer Treat Res Commun. 2020;24:100200. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100200.
6. Lohinai et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. Sci Rep. 2017 Jan 4;7:39721. doi: 10.1038/srep39721.
7. Finn et al. Prognostic Impact of KRAS G12C Mutation in Patients With NSCLC: Results From the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. J Thorac Oncol. 2021 Jun;16(6):990-1002. doi: 10.1016/j.jtho.2021.02.016.

8. Wahl et al. *The Prognostic Effect of KRAS Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinoma Revisited: A Norwegian Multicentre Study*. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 26;13(17):4294. doi: 10.3390/cancers13174294.
9. Jänne et al. *Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1844-1853. doi: 10.1001/jama.2017.3438.
10. Úmrtnostní tabulky muži, ženy, 2021. [Cit. 15. 07. 2022] Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje-20202021>.
11. Modrá kniha České onkologické společnosti. *Nemalobuněčný karcinom plic*. 29. vydání. Platnost od 1. 3. 2023. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
12. NCCN Guidelines, NSCLC, Version 3.2022, (citováno 2022-07-15). Dostupné z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
13. Hendriks et al. *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2023 Jan 23:S0923-7534(22)04781-0. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub ahead of print. PMID: 36872130.
14. Vyjádření odborné společnosti (ČOS) ze dne 8. 7. 2022 k dotazům Ústavu ve správním řízení s léčivým přípravkem Lumykras, sp. zn. SUKLS112768/2022.
15. Hanna et al. *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589-97. doi: 10.1200/JCO.2004.08.163.
16. Vyjádření odborné společnosti (ČOS) ze dne 29.11. 2022 k dotazům Ústavu ve správním řízení s léčivým přípravkem Lumykras, doplnění, sp. zn. SUKLS112768/2022.
17. de Langen et al. *Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):733-746. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
18. Awad et al. *Sotorasib in advanced KRAS p.G12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety and efficacy data from the global expanded access program (EAP)*. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S448-S554. 10.1016/annonc/annonc1064.
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology; Complete ATC index 2022. [cit. 2022-07-27]. Dostupné z WWW: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>.
20. Ara R, Brazier JE. *Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice*. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
21. Cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady vložené do spisu dne 26. 4. 2023 pod č. j. sukl102235/2023.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Sotorasib je ireverzibilní selektivní inhibitor onkogenní mutace K-RAS p.G12C („Kirsten rat sarcoma viral mutation“). Inaktivace KRAS p.G12C sotorasibem blokuje onkogenní signalizaci, inhibuje buněčný růst a selektivně podporuje apoptózu v nádorových buňkách s KRAS G12C mutací.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je žádost o stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku (VILP) LUMYKRAS v indikaci:

- *monoterapie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací KRAS G12C, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.*

Navržená indikace odpovídá registrované indikaci léčivého přípravku LUMYKRAS dle SmPC¹.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Nádory plic jsou nejčastěji se vyskytujícím nádorem dýchacího ústrojí. Incidence karcinomu plic (včetně průdušnice a průdušek) v České republice byla v roce 2021: 59,3 případů na 100 000 obyvatel, z toho 72,9/100 000 u mužů a 46,2/100 000 u žen².

Karcinomy plic se dle histologických typů a biologického chování dělí na skupinu malobuněčných karcinomů (~15 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (NSCLC, „Non-Small Cell Lung Cancer“, ~85 %). Vzhledem k rozdílným biologickým vlastnostem malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů je přístup k léčbě těchto dvou histologických typů odlišný. Z histologického hlediska se NSCLC dále dělí na karcinom skvamózní (~30 %, spinocelulární, dlaždicovobuněčný) a neskvamózní (~70 %, adenokarcinom, velkobuněčný a blíže nespecifikovaný karcinom)³.

Aktivační mutace KRAS se vyskytují u 25-30 % neskvamózního NSCLC a ~3 % skvamózního NSCLC a představují nejčastější genomovou příčinu vzniku NSCLC. NSCLC s KRAS mutací tvoří molekulárně různorodou a klinicky heterogenní skupinu, ve které standardní léčebné postupy přinášejí jen mírný klinický prospěch. Nejčastější variantou mutace KRAS je varianta KRAS G12C s prevalencí přibližně 13 % u plicních adenokarcinomů, s častějším výskytem u bývalých nebo současných kuřáků⁴.

Prognostický význam mutace KRAS nelze na základě dostupné evidence jednoznačně vyhodnotit. Ve studii Goulding et al. (2020)⁵ neprokázala párová metaanalýza poměrů rizik (HR) uvedených v randomizovaných kontrolovaných studiích (celkem 3 studie) významný prognostický účinek mutantního KRAS na celkové přežití (OS) nebo na přežití bez progresu (PFS). Nicméně metaanalýza provedená u observačních studiích (celkem 7 studií) ukázala statisticky významný negativní

prognostický efekt mutovaného KRAS u obou parametrů, OS i PFS. Retrospektivní studie Lohinai et al. (2017)⁶ ukázala, že přítomnost mutace KRAS u pacientů s metastatickým plicním adenokarcinomem je spojena s významně horším výsledkem v případě kostních metastáz. Dle studie dat databáze ETOP (European Thoracic Oncology Platform) zahrnující 1 114 pacientů s NSCLC ve stadiu I až III je specifická mutace KRAS G12C spojena s horší prognózou u adenokarcinomů a u neselektovaných NSCLC⁷.

Medián doby celkového přežití u pokročilého NSCLC s mutací KRAS G12C je ve studii Wahl et al. (2021)⁸ udáván 6,7 měsíců (95 % CI; 5,0-8,4). Ve studii SELECT-1⁹ byl medián OS pacientů s NSCLC s KRAS mutací léčených docetaxelem 7,9 měsíců (IQR, 3,8-20,1), s mediánem věku 61 let. S ohledem na předpokládanou délku života v 61. roce života (17,3 let u mužů a 22 let u žen¹⁰) lze pokročilý NSCLC považovat za vysoce závažné onemocnění dle ustanovení § 39d odst. 2 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“), neboť zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 %.

Postavení přípravku v managementu léčby

i) Modrá kniha České onkologické společnosti (ČOS)¹¹

Sotorasib je dle aktuálního vydání Modré knihy (ze dne 1. 3. 2023) indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

Vzhledem k tomu, že pro NSCLC s mutací KRAS G12C není k dispozici žádná jiná léčba, dostávají pacienti v současné době stejný standard péče jako pacienti s NSCLC bez onkogenního faktoru, přičemž léčba první linie se řídí stavem PD-L1, který může u stádia IV. zahrnovat u pacientů s PD-L1 <50 % chemoterapii na bázi platiny v kombinaci s imunoterapií nebo bez, nebo monoterapii imunoterapií u pacientů s PD-L1 ≥ 50 %.

U pacientů ve stádiu III s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na ≥1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny, je indikován durvalumab.

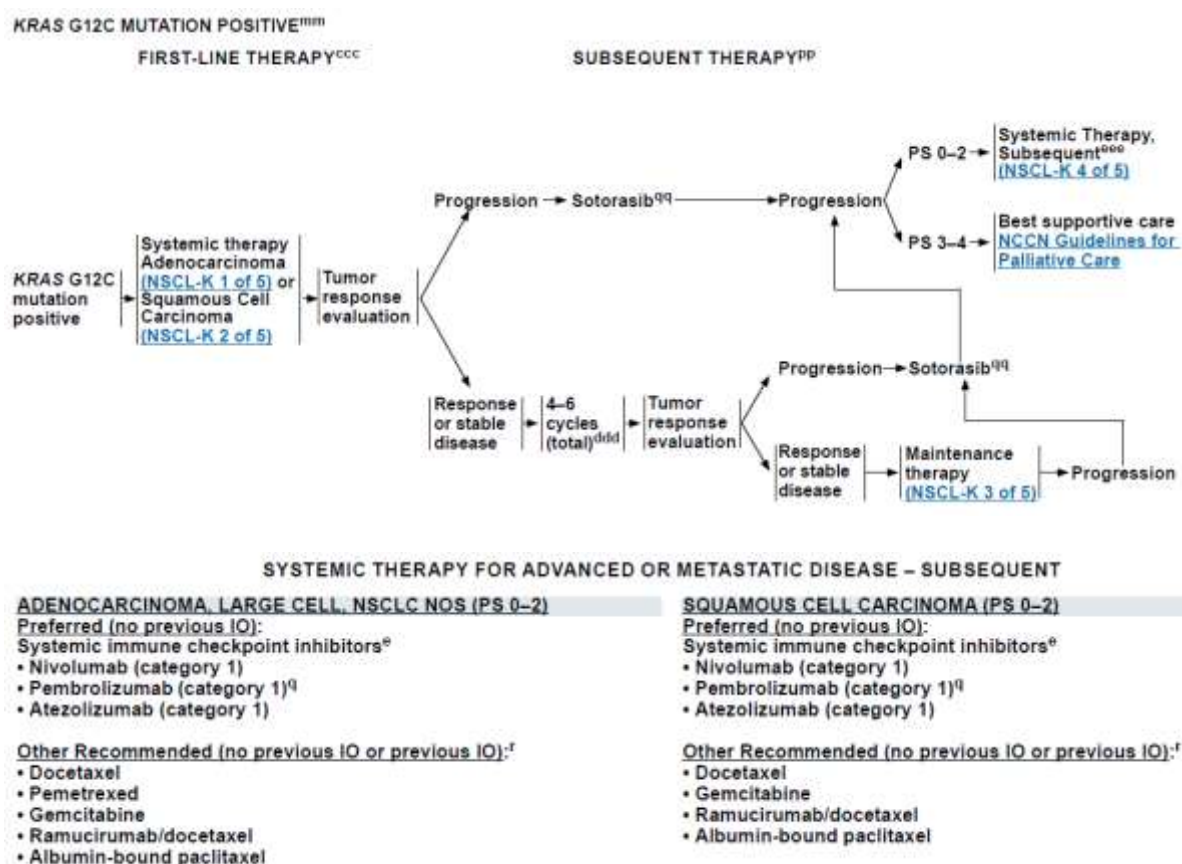
Standardem léčby pacientů starších 18 let se skvamózním i neskvamózním NSCLC progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je terapie checkpoint inhibitory. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii. U pacientů s expresí PD-L1 ≥1 % pembrolizumab* v monoterapii.

V další linii systémové terapie je doporučena monoterapie. Srovnatelnou účinnost prokázal v této indikaci docetaxel a pemetrexed (pouze u pacientů s nedlaždicobuněčnou, tj. neskvamózní, histologií), pokud nebyly podány v první linii. Další léčebnou alternativou ve druhé nebo třetí linii je erlotinib, a to především u pacientů nevhodných na imunoterapii nebo s EGFR neznámým/wild typem statusem. Docetaxel a erlotinib jsou vhodné u všech histologických podskupin nemocných. Pokud je zvažován docetaxel u adenokarcinomu, je indikováno podání společně s nintedanibem*. Dále je v kombinaci s docetaxelem indikován ramucirumab* po progresi na chemoterapii založené na platině.

*Aktuálně není v ČR stanovena úhrada pro pembrolizumab ve 2.a 3. linii a pro nintedanib a ramucirumab.

ii) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines¹²

Panel NCCN doporučuje sotorasib jako následnou léčebnou možnost pro pacienty s NSCLC KRAS p.G12C mutací po progresi na léčbu chemoterapií na bázi platiny (\pm imunoterapie), a to pro PS 0-4 (Obr. 1). V následné léčbě bez specifických mutací jsou uváděny checkpoint inhibitory (pokud nebyly podány v předchozí léčbě) nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab (vše v kategorii 1) a další režimy (po nebo bez předchozí imunoterapie): docetaxel, pemetrexed (jen pro neskvamózní NSCLC), gemcitabin, ramucirumab/docetaxel a paklitaxel.



Obrázek 1. Schéma následné léčby pokročilého nebo metastatického NSCLC s KRAS G12C mutací a systémové léčby bez specifických mutací dle NCCN.

iii) European Society for Medical Oncology (ESMO)¹³

Dle ESMO je sotorasib doporučován k léčbě NSCLC s KRAS G12C mutací po předchozí terapii [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT: I-B].

Závěr:

Sotorasib je doporučován Modrou knihou i zahraničními odbornými společnostmi (NCCN, ESMO) k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C po předchozí

léčbě a představuje tak nenaplněnou medicínskou potřebu cílené léčby v dalších liniích NSCLC, která nahrazuje cytotoxickou chemoterapii.

Identifikace relevantních komparátorů

Relevantní komparátor sotorasibu v následné léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC je **docetaxel**, který je dle vyjádření ČOS¹⁴ v dané indikaci lékem první volby.

Další zvažovaný komparátor pemetrexed lze na základě head-to-head studie Hanna et al. (2004) považovat za srovnatelně účinný s docetaxelem¹⁵.

Docetaxel i pemetrexed jsou hrazeny ve 2. linii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC, pemetrexed pouze u histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu.

Jako další komparátory, které mají stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění po předchozí chemoterapii, lze dle doporučených postupů Modré knihy zvažovat atezolizumab, nivolumab a erlotinib. Dle vyjádření ČOS (ze dne 8. 7. 2022¹⁴ a ze dne 29. 11. 2022¹⁶) je v 1. linii léčby pokročilého NSCLC indikována preferenčně imunoterapie inhibitory kontrolního bodu (v závislosti na expresi PD-L1). Ve 2. linii již není obvyklé léčbu inhibitory kontrolního bodu opakovat. Pouze v případě, že pacienti nemají indikovanou imunoterapii v první linii, lze imunoterapii podat v následné linii. Považovat imunoterapii za komparátora vůči sotorasibu není dle vyjádření ČOS odůvodněné, protože k podání sotorasibu dojde až po předchozím selhání na imunoterapii.

Indikace erlotinibu u nemocných bez EGFR mutace nemá dle ČOS klinické opodstatnění.

Atezolizumab, nivolumab a erlotinib tedy nejsou v dané indikaci jako komparátory relevantní.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost léčivého přípravku LUMYKRAS byla studována v otevřené multicentrické jednoramenné klinické studii fáze 2 (CodeBreak 100)⁴, do které byli zařazeni pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací KRAS G12C po alespoň jedné předchozí terapii. Pacienti s poruchou renální funkce, poruchou funkce jater a s aktivními metastázami v mozku byli vyloučeni.

Hlavním ukazatelem účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi („objective response rate“, ORR) hodnocených BICR („blinded independent central review“) podle RECIST v1.1. Další ukazatele účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi („duration of response“, DOR), přežití bez progresu („progression-free survival“, PFS) a celkové přežití („overall survival“, OS).

Tabulka 1. Charakteristiky pacientů a výsledky účinnosti studie CodeBreak 100.

Charakteristiky pacientů	Sotorasib, N = 126
Věk, medián (roky)	63,5 (37-80)
Podíl žen, n (%)	63 (50)
Historie kouření, n (%) nikdy nekouřili	6 (4,8)

bývalí kuřáci	102 (81,0)
současní kuřáci	15 (11,9)
Rasa, n (%)	
bělošská	103 (81,7)
asijská	19 (15,1)
černošská/afroamerická	2 (1,6)
ostatní	2 (1,6)
Stav výkonnosti dle ECOG, n (%)	
0	38 (30,2)
1	88 (69,8)
Histologické subtypy, n (%)	
Skvamózní	1 (0,8)
Adenokarcinom	120 (95,2)
Velkobuněčný karcinom	3 (2,4)
Broncho-alveolární karcinom	2 (1,6)
CNS metastázy, n (%)	
Ano	26 (20,6)
Ne	100 (79,4)
Počet předchozích systémových terapií, n (%)	
1	54 (42,9)
2	44 (34,9)
3	28 (22,2)
Typ předchozí protinádorové terapie, n (%)	
Chemoterapie	115 (91,3)
Chemoterapie na bázi Pt	113 (89,7)
Checkpoint inhibitory	116 (92,1)
PD-1 nebo PD-L1 inhibitory	115 (91,3)
Chemoterapie na bázi Pt + PD-1 nebo PD-L1 inhibitory	102 (81,0)
Antiangiogenní monoklonální protilátky	25 (19,8)
Cílené malé molekuly	9 (7,1)
Medián „follow-up“, měsíce	15,3
Parametry účinnosti:	
ORR, % (95 % CI)*	37,1 (28,6–46,2)
Kompletní odpověď (CR), n (%)	4 (3,2)
Částečná odpověď	42 (33,9)
Stabilní onemocnění	54 (43,5)
Progrese onemocnění	20 (16,1)
Medián DOR, měsíce, (95 % CI)	11,1 (6,9-NE)
Medián PFS, měsíce, (95 % CI)	6,8 (5,1-8,2)
PFS v 6 měsících, %	52,2 (42,6-60,9)

PFS v 9 měsících, %	37,5 (28,4-46,5)
Medián OS, měsíce, (95 % CI)	12,5 (10,0-NE)

* dle nezávislého centrálního hodnocení, NE - nehodnoceno

Bezpečnost:

Toxicita sotorasibu se jeví jako zvladatelná (Obr. 2). Nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) zahrnovaly průjem (32 %), nauzeu (19 %) a únavu (14 %). Nejčastější závažné NÚ (stupně ≥ 3) zahrnovaly zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (ALT, 6,3 %) aspartátaminotransferázy (AST, 5,6 %) a průjem (4 %).

Z důvodu zvýšení ALT nebo AST během léčby se v SmPC se doporučuje sledovat jaterní funkce před zahájením léčby, každé 3 týdny po dobu prvních 3 měsíců léčby, poté jednou měsíčně nebo podle klinické indikace, přičemž u pacientů, u nichž dojde ke zvýšení transamináz a/nebo bilirubinu, se vyšetření provádí častěji¹.

Event	All Patients (N=126)				
	Any Grade	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Fatal
	number of patients (percent)				
Adverse event	125 (99.2)	48 (38.1)	53 (42.1)	4 (3.2)	20 (15.9)
Treatment-related adverse event	88 (69.8)	62 (49.2)	25 (19.8)	1 (0.8)	0
Treatment-related adverse event leading to dose modification	28 (22.2)	8 (6.3)	20 (15.9)	0	0
Treatment-related adverse event leading to discontinuation of therapy	9 (7.1)	4 (3.2)	4 (3.2)	1 (0.8)	0
Treatment-related adverse event of any grade occurring in >5% of the patients or that was grade ≥ 3					
Diarrhea	40 (31.7)	35 (27.8)	5 (4.0)	0	0
Nausea	24 (19.0)	24 (19.0)	0	0	0
Alanine aminotransferase increase	19 (15.1)	11 (8.7)	8 (6.3)	0	0
Aspartate aminotransferase increase	19 (15.1)	12 (9.5)	7 (5.6)	0	0
Fatigue	14 (11.1)	14 (11.1)	0	0	0
Vomiting	10 (7.9)	10 (7.9)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increase	9 (7.1)	8 (6.3)	1 (0.8)	0	0
Maculopapular rash	7 (5.6)	7 (5.6)	0	0	0
Hypokalemia	5 (4.0)	4 (3.2)	1 (0.8)	0	0
Drug-induced liver injury	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0
γ -Glutamyltransferase increase	3 (2.4)	0	3 (2.4)	0	0
Lymphocyte count decrease	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
Dyspnea	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Pneumonitis	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Abnormal hepatic function	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

Obrázek 2. Nejčastější NÚ (> 1 %) ve studii CodeBreaK 100⁴.

Nepřímé srovnání s docetaxelem

Žadatel předložil nepřímé srovnání účinnosti sotorasibu s docetaxelem (studie SELECT-1) metodou MAIC („Matching-adjusted indirect treatment comparison“) v režimu obchodního tajemství.

Výsledky této analýzy ukazují, že léčba sotorasibem je spojena s významně delším OS a PFS ve srovnání s docetaxelem, a to jak před, tak po párování („matching“). Ve veřejné verzi strukturovaného podání udává žadatel hodnotu HR OS 0,611 (95 % CI 0,451-0,829) po párování. V průběhu řízení dále žadatel v reakci na výzvu (ze dne 28. 2. 2023) předložil aktualizované klinické podklady přímého srovnání sotorasibu s docetaxelem ve studii CodeBreak 200. Na základě těchto nových skutečností Ústav již nepřímé srovnání podrobněji komentované v 1HZ nepovažuje za relevantní a dále se k němu nevyjadřuje.

Studie CodeBreak 200

CodeBreak 200¹⁷ je multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3, do které byli zařazeni pacienti s lokálně pokročilým NSCLC s mutací KRAS G12C po předchozí léčbě chemoterapií založenou na platině a PD-1 nebo PD-L1 inhibitech. Pacienti byli rozděleni do skupin v poměru 1:1 léčených perorálním sotorasibem (960 mg jednou denně) nebo intravenózním docetaxelem (75 mg/m² jednou za 3 týdny). Randomizace byla stratifikována podle počtu předchozích linií léčby u pokročilého onemocnění (1 vs. 2 vs. >2), etnické příslušnosti (Asiaté vs. neasiaté) a anamnézy mozkových metastáz (přítomnost vs. nepřítomnost).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS), které bylo hodnoceno nezávislým zaslepeným centrálním hodnocením (BICR). Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS) a míru objektivní odpovědi (ORR).

Tabulka 2. Demografické a klinické charakteristiky pacientů studie CodeBreak200.

	Sotorasib (n=171)	Docetaxel (n=174)
Age, years	64.0 (32-88)	64.0 (35-87)
Sex		
Male	109 (63.7%)	95 (54.6%)
Female	62 (36.3%)	79 (45.4%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	5 (2.9%)	9 (5.2%)
Not Hispanic or Latino	165 (96.5%)	163 (93.7%)
Unknown	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Race*		
Asian	21 (12.3%)	22 (12.6%)
Black or African American	2 (1.2%)	0
White	142 (83.0%)	144 (82.8%)
Multiple	1 (0.6%)	0
Other	4 (2.3%)	7 (4.0%)
Unknown	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Region		
North America	20 (11.7%)	22 (12.6%)
Europe	126 (73.7%)	126 (72.4%)
Rest of world	25 (14.6%)	26 (14.9%)
Smoking history		
Never	5 (2.9%)	8 (4.6%)
Current	32 (18.7%)	35 (20.1%)
Former	134 (78.4%)	131 (75.3%)
ECOG performance status (at screening)		
0	59 (34.5%)	59 (33.9%)
1	112 (65.5%)	115 (66.1%)
History of CNS involvement		
Yes	58 (33.9%)	60 (34.5%)
No	113 (66.1%)	114 (65.5%)
Liver metastasis		
Yes	30 (17.5%)	35 (20.1%)
No	141 (82.5%)	139 (79.9%)

(Table 1 continues in next column)

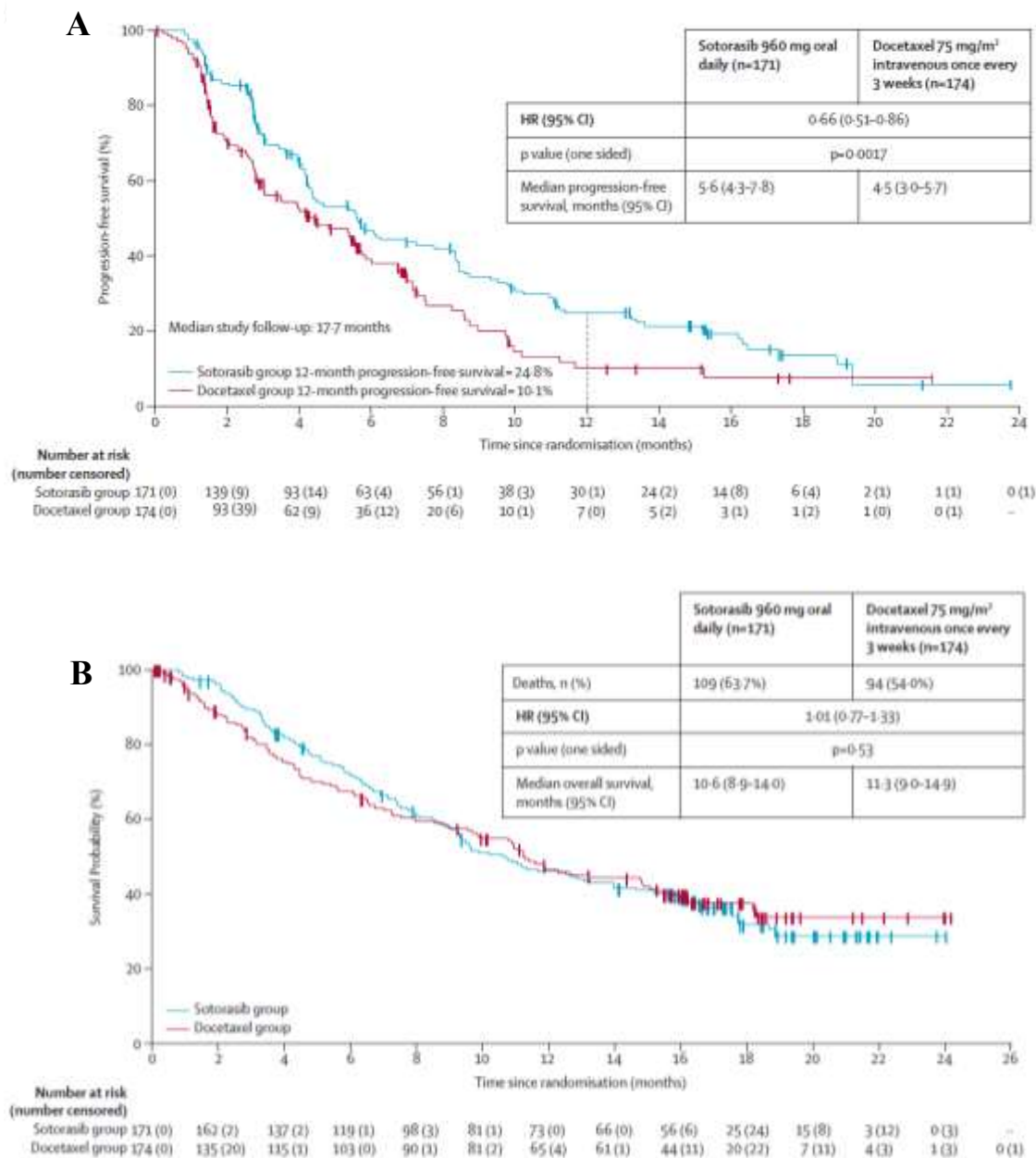
	Sotorasib (n=171)	Docetaxel (n=174)
(Continued from previous column)		
Histology		
Squamous	1 (0.6%)	7 (4.0%)
Non-squamous	169 (98.8%)	165 (94.8%)
Other	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Disease stage		
Locally advanced and unresectable	9 (5.3%)	8 (4.6%)
Metastatic	162 (94.7%)	166 (95.4%)
Previous lines of therapy†		
1	77 (45.0%)	78 (44.8%)
2	65 (38.0%)	69 (39.7%)
>2	29 (17.0%)	27 (15.5%)
PD-L1 protein expression‡		
<1%	57 (33.3%)	55 (31.6%)
≥1% to <50%	46 (26.9%)	70 (40.2%)
≥50%	60 (35.1%)	40 (23.0%)
Unknown	8 (4.7%)	9 (5.2%)

Data are n (%) or median (range). The patient with Multiple race listed White as primary race in clinical report form; thus, is considered under White in the subgroup analysis by race. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
 *No patients of race American Indian or Alaska Native or Native Hawaiian or Other Pacific Islander were enrolled. †Previous lines of therapy for advanced disease. ‡PD-L1 protein expression per local testing was collected, but not mandated.

Table 1: Baseline patient demographic and clinical characteristics

Výsledky:

Studie splnila svůj primární cílový ukazatel ve statisticky významném prodloužení přežití bez progresy v rameni se sotorasem vůči docetaxelu s mediánem „follow-up“ 17,7 měsíců (IQR 16,4–20,1).



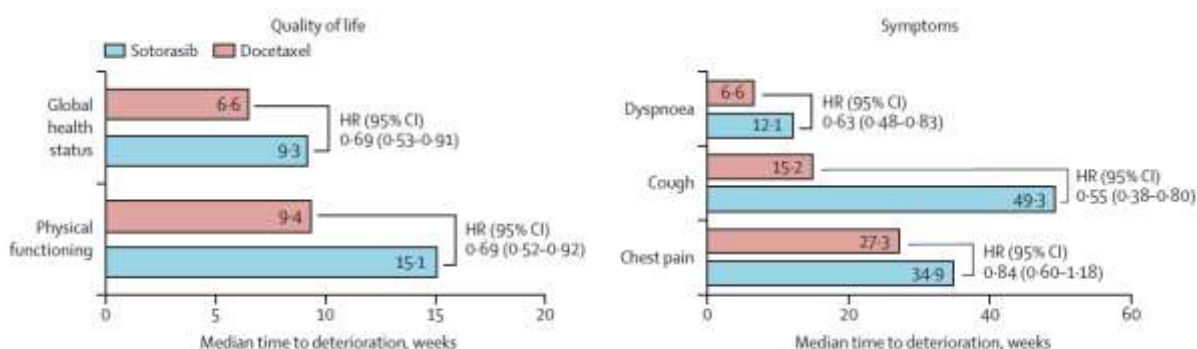
Obrázek 3. KM křivky přežití bez progresy (A) hodnocené „blinded independent central review“ a celkového přežití (B) a pro sotorasib a docetaxel ve studii CodeBreak 200.

	Sotorasib	Docetaxel
Overall response rate (95% CI)	28.1 (21.5–35.4)	13.2 (8.6–19.2)
Disease control rate (95% CI)	82.5 (75.9–87.8)	60.3 (52.7–67.7)
Median duration of response, months (95% CI)	8.6 (7.1–18.0)	6.8 (4.3–8.3)

Obrázek 4. Míra objektivní odpovědi pro sotorasib (n=158) a docetaxel (n=129) ve studii CodeBreak 200.

Kvalita života:

Kvalita života ve studii CodeBreak 200 byla hodnocena pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-LC13. Sotorasib vykazoval klinicky významné rozdíly ve srovnání s docetaxelem v oddálení doby do zhoršení celkového zdravotního stavu (HR 0,69 [95% CI: 0,53-0,91]), fyzického stavu (HR 0,69 [95% CI 0,53-0,91]), fyzických funkcí (0,69 [0,52-0,92]) a symptomů souvisejících s nádorovým onemocněním - dušnosti (0,63 [95% CI: 0,48-0,83]) a kašle (0,55 [95% CI: 0,38-0,80]) (Obr. 4). Změny oproti výchozímu stavu pro celkový zdravotní stav, fyzické funkce a dušnost konzistentně zvýhodňovaly sotorasib oproti docetaxelu až do 12. týdne. Od počátku do 12. týdne uváděli pacienti v rameni se sotorasibem ve srovnání s pacienty s docetaxelem zlepšení symptomů kašle (poměr šancí 3,21 [95 % CI: 1,55-6,65]; deskriptivní p=0,0016 [deskriptivní vzhledem k hierarchii testování]).



Obrázek 5. Analýza doby do zhoršení zdravotního stavu. Coxův regresní model proporcionálních rizik stratifikovaný pro stratifikační faktory randomizace.

Bezpečnost:

Nežádoucí účinky (NÚ) sotorasibu byly obdobné jako ve studii CodeBreak 100. NÚ stupně ≥ 3 související s léčbou byly hlášeny u 56 (33 %) pacientů v rameni se sotorasibem a u 61 (40 %) pacientů v rameni s docetaxelem. V rameni se sotorasibem zahrnovaly nejčastější NÚ stupně ≥ 3 průjem (n=20 [12 %]) a jaterní poškození (zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) (n=13 [8 %]) a zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) (n=9 [5 %])). V rameni docetaxelu byly nejčastějšími NÚ stupně ≥ 3 neutropenie (n=18 [12 %]), únava (n=9 [6 %]) a febrilní neutropenie (n=8 [5 %]).

Závěr:

Studie CodeBreak 200 prokázala benefit sotorasibu oproti docetaxelu v primárním parametru PFS (snížení rizika progresu o 34 %) a v parametru ORR. V parametru OS přínos sotorasibu nalezen nebyl (HR 1,01 [95% CI 0,77-1,33]).

Z hlediska bezpečnosti byl sotorasib dobře tolerován s nižším počtem závažných NÚ a vzhledem k docetaxelu vykazoval vyšší hepatotoxicitu a nižší hematotoxicitu.

Údaje z klinické praxe

Žadatel předložil hodnocení bezpečnosti a účinnosti sotorasibu u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací KRAS p.G12C v reálné klinické praxi z „early access“ programu, který byl publikován na ESMO 2022¹⁸. Medián rwPFS byl 6,4 měsíce (4,6–8,3) (n=92).

Limitace klinické evidence

Ústav nenalezl zásadní limitace klinických podkladů a klinický přínos sotorasibu vůči docetaxelu považuje z hlediska splnění kritérií pro označení VILP za prokázaný.

Ve studii CodeBreak 200 byl, na základě pozitivních očekávání z výsledků studie CodeBreak 100 a nepřímého srovnání s docetaxelem MAIC (HR OS 0,611 (95 % CI; 0,451-0,829)), snížen celkový předpokládaný počet pacientů v rameni docetaxelu a dále byl povolen crossover mezi rameny sotorasibu a docetaxelu po progresi onemocnění. Z těchto důvodů ztratila studie CodeBreak 200 statistickou sílu pro zjištění rozdílu v OS, který byl sekundárním parametrem studie.

Celkově činil crossover ve studii CodeBreak 200 34 %, což pravděpodobně také vedlo ke zkreslení výsledků celkového přežití. Žadatel předložil adjustované HR OS očištěné od crossover metodou „two-stage“, s hodnotou HR OS po očištění 0,823.

Ústav dále doplňuje, že léčivý přípravek LUMYKRAS byl registrován Evropskou agenturou pro léčivé přípravky postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech, a to zejména z probíhající studie fáze 3 CodeBreak 200 vůči docetaxelu (NCT04303780), s předpokládaným ukončením v dubnu 2026.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele:

Léčivý přípravek LUMYKRAS splňuje kritérium vysoce inovativního léčivého přípravku podle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Hodnocení Ústavu:

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

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

- a) primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě, nebo*

b) se prokáže prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce.

Jak je podrobněji rozebráno v části „Charakteristika onemocnění“, nemalobuněčný karcinom plic je vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje předpokládanou délku života z řádově 17-22 let¹⁰ na dobu kolem 7-8 měsíců^{4,8}.

Jak vyplývá z podání žadatele, přímé srovnání kohort pacientů léčených sotorasibem vs. docetaxelem ve studii CodeBreak 20017 prokázalo, že HR primárního parametru PFS činilo 0,66 (0,51–0,86; $p=0,0017$), tzn. relativní riziko progresse onemocnění bylo sníženo o 34 % ve skupině pacientů léčených sotorasibem.

Obecně je parametr PFS spojen s kvalitou života, neboť progresse onemocnění vede ke vzrůstající frekvenci a závažnosti projevů onemocnění. Ve studii CodeBreak 200 byla kvalita života hodnocena ve prospěch léčby sotorasibem. Lze tedy konstatovat, že primární klinicky významný cíl v klinické studii v hodnoceném parametru PFS má dopad na kvalitu života.

Uvedené srovnání lze aplikovat také na další zvažovaný komparátor pemetrexed, který byl ve studii Hanna et al. (2004)¹⁵ prokázán jako srovnatelně účinný s docetaxelem.

S ohledem na výše uvedené Ústav uzavírá, že **léčivý přípravek LUMYKRAS v posuzované indikaci splňuje zákonná kritéria vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění**, jelikož je určený k léčbě vysoce závažného onemocnění 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.

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 LUMYKRAS 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 nemalobuněčného karcinomu plic s KRAS mutací.

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

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky sotorasib pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic, 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

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)

Návrh žadatele:

960 mg.

Posouzení Ústavu:

ODTD léčivé látky sotorasib byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC¹. Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) dosud nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena¹⁶.

ODTD byla stanovena v referenční indikaci léčba nemalobuněčného karcinomu plic s KRAS mutací. Podle SmPC¹ je doporučené dávkování 960 mg sotorasibu (osm tablet po 120 mg) jednou denně. Stejně dávkování bylo použito v registrační studii⁴.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹⁶	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
sotorasib	L01XX73	960,0000 mg	1x denně	nestanovena	960 mg (8 tablet po 120 mg) 1x denně

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje ODTD ve výši 960,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

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 sotorasib není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Léčivý přípravek podléhá regulaci maximální cenou.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky sotorasib pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic, 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 v návaznosti na ustanovení **§ 16 odst. 2** vyhlášky č. 376/2011 Sb. Vychází z referenčního přípravku LUMYKRAS 120MG TBL FLM 240 a je **ve výši 4586,6700 Kč za ODTD**.

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

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

Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2023 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2023.

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
sotorasib	960,0000 mg	LUMYKRAS 120MG TBL FLM 240	92431,60205000 Kč	30,00000000	Německo

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **sotorasib** (ODTD 960,0000 mg)

Frekvence dávkování: 8 tablet 1x denně

Interval: od 60 mg do 240 mg

960 mg (ODTD) 3081,0534 Kč (92431,60205000 Kč / 30,00000000)

120 mg (výchozí pro ODTD) 385,1317 Kč (3081,0534/960*120)

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

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 32,83 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných ve Švédsku a Finsku.

Cena výrobce referenčního přípravku z průměru druhé a třetí nejnižší ceny je 137600,10066184 Kč. Základní úhrada vypočtená z této ceny je 4586,6700 Kč/ODTD.

Ústav zjistil, jaká je nejnižší cena výrobce za ODTD dostupných přípravků v České republice se silou v rámci intervalu náležejících do posuzované skupiny. Dostupným přípravkem s nejnižší cenou výrobce za ODTD v České republice je LUMYKRAS 120MG TBL FLM 240, jeho cena za ODTD je ve výši 4586,6703 Kč. Úhrada za ODTD na základě průměru je nižší než cena za ODTD dostupného přípravku s nejnižší cenou za ODTD v České republice v posuzované skupině. Ústav stanovil základní úhradu ve výši průměru druhé a třetí ceny referenčního přípravku.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
sotorasib	960,0000 mg	LUMYKRAS 120MG TBL FLM 240	137600,10066184 Kč	30,00000000	Švédsko Finsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **sotorasib** (ODTD 960,0000 mg)

Frekvence dávkování: 8 tablet 1x denně

Interval: od 60 mg do 240 mg

960 mg (ODTD) 4586,6700 Kč (137600,10066184 Kč/ 30,00000000)

120 mg (výchozí pro ODTD) 573,3338 Kč (4586,6700 Kč /960*120)

Zdůvodnění pro aritmetický výpočet nebo výpočet pomocí koeficientu je uvedeno výše v postupu stanovení úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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 sotorasib není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Nebyla zjištěna jiná terapie podle ustanovení § 39d odst. 9.

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

Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název LP	Doplněk názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada/ balení (Kč)	Stanovisko Ústavu jádrová úhrada / balení (Kč)	Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)
0255414	LUMYKRAS	120MG TBL FLM 240	185 908,27	137 600,11	155 331,12

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 27. 5. 2022 byla pro účely stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku LUMYKRAS žadatelem předložena analýza nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Dne 28. 2. 2023 byla v rámci odpovědi na výzvu k součinnosti předložena aktualizace analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Ústav níže hodnotí obě podání současně.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku LUMYKRAS ve srovnání s komparátory docetaxel a pemetrexed v indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací KRAS G12C u populace dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl *partitioned-survival* model, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií SELECT-1, Jänne et al., 2017⁹ a CodeBreak 200, Langen et al., 2023¹⁷. Účinnost docetaxelu (a pemetrexedu) za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-normální distribuce pro OS a generalizovaná gamma funkce pro PFS. Pro modelaci účinnosti sotorasibu byly pak na tyto křivky OS a PFS aplikovány poměry rizik HR získané ze studie CodeBreak 200, Langen et al., 2023¹⁷. Pro křivku TTD sotorasibu bylo aplikováno HR (1,05) na křivku PFS. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie Estimation of Health State Utility Values for AMG510, Trigg et al., 2021 (předloženo v režimu obchodního tajemství), 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, management nežádoucích účinků, náklady související se zdravotním stavem, monitoring a diagnostiku, terapii následných linií, paliativní péči, náklady na terminální péči. Zdrojem pro určení nákladů byla klinická studie CodeBreak100⁴, správní řízení sp. zn. SUKLS383609/2017 a platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 206 324,25 Kč/balení.

V žadatеле představeném základním scénáři hodnota ICER činila 5 421 136 Kč/QALY ve srovnání s docetaxelem a 5 010 244 Kč/QALY ve srovnání s pemetrexedem. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Extrapolace

V základním scénáři byla původně pro extrapolaci OS a PFS použita adjustovaná K-M křivka získaná z nepřímého srovnání studie CodeBreak100, Skoulidis et al., 2021⁴ a SELECT-1, Jänne et al., 2017⁹ metodou MAIC. Ústav následně ve výzvě k součinnosti (ze dne 13. 1. 2023) žádal o zohlednění nových důkazů o účinnosti z head-to-head studie CodeBreak 200¹⁷ v analýze nákladové efektivity vzhledem k odlišným výsledkům v parametrech PFS a OS. Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 28. 2. 2023 nepředložil tento scénář se zdůvodněním, že v současné době nemá k dispozici aktualizovaný farmakoekonomický model, kde by OS a PFS bylo modelováno parametrickými extrapolacemi K-M křivek získaných ze studie CodeBreak 200¹⁷, proto byla provedena modelace jiným způsobem. Jako základ pro modelaci byly použity K-M křivky OS a PFS docetaxelu (ze studie SELECT-1, Jänne et al., 2017⁹), které byly též základem pro modelaci komparátorového ramene pro původní analýzu. Tyto křivky žadatel samostatně extrapoloval parametrickými rozděleními (dříve označeno jako oddělený fit). Pro extrapolaci OS docetaxelu (a pemetrexedu) byla zvolena funkce log-normální a pro PFS generalizovaná gamma. Pro modelaci ramene sotorasibu (HI) byly pak použity poměry rizik HR získané ze studie CodeBreak 200¹⁷, pro PFS HR = 0,66 a pro OS HR = 0,823 (očištěno o vliv cross overu metodou „two stage model“), které byly aplikovány na křivky OS a PFS docetaxelu.

Ústav uvádí, že neakceptuje výše uvedené zdůvodnění žadatele pro nepředložení modelace OS a PFS ze studie CodeBreak 200¹⁷. K-M křivky OS a PFS komparátoru byly převzaty z předchozího podání, kde zdrojem byla studie SELECT-1⁹, nikoli CodeBreak200¹⁷. Ústav poukazuje na odlišnosti v křivkách PFS a OS komparátoru mezi studiemi, tímto je pak zpochybněno i odvození křivky OS a PFS pro hodnocenou intervenci. Dále v podání nebyl potvrzen předpoklad splnění podmínek proporcionality rizik pro aplikaci HR k modelaci účinnosti hodnocené intervence. Vzhledem k výše uvedenému Ústav neakceptuje žadatelův alternativní způsob modelace a trvá na tom, aby OS a PFS bylo modelováno parametrickými extrapolacemi Kaplan-Meierových křivek získaných přímo ze studie CodeBreak 200¹⁷.

Další metody očištění o vliv cross overu (RPSFT a IPCW) nebyly v analýze testovány, jelikož byly shledány jako nevhodné. V analýze scénářů žadatel dále předložil scénář, kde byly uplatněny hodnoty HR pro OS a PFS, které byly získány ze studie CodeBreak 200 bez očištění o vliv crossoveru (69 090 252 Kč/QALY pro docetaxel a 60 964 322 Kč/QALY pro pemetrexed). Ústav dodává, že vzhledem k významnému vlivu tohoto parametru na výsledek analýzy, by v analýze uvítal ještě předložení adjustovaných K-M křivek získaných využitím jednotlivých metod očištění dat o cross over a pro srovnání také výsledky ICER pro zbylé dvě metody RPSFT a IPCW.

Utility

V reakci na výzvu k součinnosti žadatel pro základní scénář použil hodnoty utilit dle zdravotního stavu (0,73 stav bez progresu a 0,67 pro stav po progresi), namísto utilit dané dobou do smrti. V jednocestné analýze senzitivity tyto vstupující hodnoty žadatel dále testoval. Po výzvě k součinnosti byly v modelu adjustovány hodnoty utilit dle věku podle publikace Ara a Brazier (2010)²⁰.

Ústav pro základní scénář analýzy nákladové efektivity považuje hodnoty utilit jako akceptovatelné.

Náklady

Žadatel v reakci na výzvu k součinnosti ze dne 28. 2. 2023 aktualizoval náklady ve výši 206 324,25 Kč/balení. Ústav konstatuje, že výše úhrady za balení pro konečného spotřebitele je navržena ve výši 155 331,12 Kč.

Výsledky analýzy

S ohledem na výše uvedené limitace týkající se nevhodné extrapolace účinnostních dat nepovažuje předložené výsledky za relevantní, jelikož dosud nebyl Ústavu předložen metodicky správný scénář. Na základě výše uvedeného nelze hodnocenou intervenci v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 28. 2. 2023 předložil v režimu obchodního tajemství scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře se vztahuje k nastavení extrapolace dle žadatele (modelace účinnosti sotorasibu aplikací HR na křivky docetaxelu ze studie SELECT-1, Jänne et al., 2017⁹) a leží nad hodnotou 1,2 milionů Kč/QALY. **Scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož Ústav neakceptuje způsob extrapolace dat a zároveň jeho nastavení obsahuje limitace (viz výše).** Nadto Ústav konstatuje, že navržené finanční ujednání není příznivější než Ústavem navrhovaná výše úhrady.

Ústav pro úplnost uvádí, že dne 10. 7. 2023 (č. j. sukl164895/2023 a opakovaně i dne 11. 7. 2023, č. j. sukl165513/2023) byl ze strany žadatele předložen scénář výhradně pro analýzu dopadu na rozpočet obsahující aktualizovaný návrh finančního ujednání.

Nejistota a analýzy senzitivity

Níže prezentované hodnoty ICER odpovídají nastavení základního scénáře dle žadatele (modelace účinnosti sotorasibu aplikací HR na křivky docetaxelu) s náklady na LP LUMYKRAS ve výši 206 324,25 Kč/balení.

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek poměry rizik HR PFS a OS v jednotlivých časových obdobích, kdy největší vliv mělo HR PFS = 0,51 (dolní mez) pro období 0 až 3 roky (7 436 969 Kč/QALY pro docetaxel a 7 049 073 Kč/QALY pro pemetrexed), hodnota RDI, kde je uvažováno 100 % pro sotorasib (navýšení ICER o 13 % ve srovnání s docetaxelem a pemetrexedem).

Dále významně ovlivnilo výsledek analýzy neočištění křivky OS o vliv cross overu (69 090 252 Kč/QALY pro docetaxel a 60 964 322 Kč/QALY pro pemetrexed).

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

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav uvádí, že za zásadní limitace předložené analýzy nákladové efektivity považuje především základní nastavení analýzy, kdy modelace OS a PFS nevychází přímo z účinnostních dat z podkladové studie CodeBreak 200¹⁷ (blíže viz výše). V případě řízení o stanovení trvalé úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude požadovat předložení analýzy nákladové efektivity, kde bude celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) modelováno parametrickými extrapolacemi Kaplan-Meierových křivek získaných přímo ze studie CodeBreak 200¹⁷.

Závěr analýzy

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity nesplňuje minimální požadavky na kvalitu, neboť Ústavu dosud nebyly předloženy relevantní metodicky správné scénáře a nákladovou efektivitu tak nelze s akceptovatelnou mírou nejistoty vyhodnotit. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci.

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 nemohl porovnat, zda je 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 LUMYKRAS 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 léčivého přípravku LUMYKRAS ve srovnání s komparátory docetaxel a pemetrexed v indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací KRAS G12C u populace dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby. Velikost cílové populace byla na základě portálu SVOD (Dušek 2018), registr LUCAS 2021, AACR GENIE 2020 a zápisu poradního sboru odhadnuta na 106 pacientů/rok a penetrace na trh představovala 70 až 90 %, což odpovídá celkem 74 až 96 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii, náklady na zvládání

nežádoucích účinků za hospitalizace a ostatní relevantní náklady spojené s onemocněním. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 206 324,25 Kč/balení LUMYKRAS 120 MG TBL FLM 240.

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 112,9 až 145,2 miliónů Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LUMYKRAS odpovídaly 1,58 mil. Kč, léčeného docetaxelem 44,7 tisíc Kč, pemetrexedem 117,9 tisíc Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Počet pacientů

Ústav ve výzvě k součinnosti pro odhad počtu léčených pacientů požadoval předložení zápisu panelu expertů, který bude splňovat požadavky dle metodiky Ústavu (SP-CAU-027). Žadatel v reakci na výzvu k součinnosti uvedl, že zápis z poradního sboru předložený Ústavu v rámci obchodního tajemství nebyl pojat jako expertní panel, proto z tohoto zápisu nejsou dostupné exaktní sumární statistické výstupy. Na základě tohoto poradního sboru byl odhadnut podíl pacientů léčených v centrech ve výši 80 %. V analýze scénářů pak žadatel předložil výsledek, kde je uvažován 100 % podíl léčených pacientů v centrech. Ústav v základním scénáři akceptuje odhad počtu léčených pacientů dle žadatele.

Komparátor

Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 28. 2. 2023 předložil aktualizované výsledky analýzy dopadu na rozpočet, při kterém zohlednil stanovisko Ústavu v první hodnotící zprávě týkající se volby relevantních komparátorů v analýze. V aktualizovaném scénáři tak ve světě bez sotorasibu činí tržní podíl docetaxelu 86 % a pemetrexedu 14 % v celém horizontu analýzy. Ve světě se sotorasibem je v prvním roce uvažován podíl docetaxelu 26 % a pemetrexedu 4 % a v následujících letech podíl docetaxelu 9 % a podíl pemetrexedu 1 %.

Náklady

Žadatel v reakci na výzvu k součinnosti ze dne 28. 2. 2023 aktualizoval náklady ve výši 206 324,25 Kč/balení. Ústav konstatuje, že výše úhrady za balení pro konečného spotřebitele je navržena ve výši 155 331,12 Kč, z toho důvodu přepočtl výsledek analýzy.

Doba na léčbě

Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 28. 2. 2023 předložil aktualizované výsledky analýzy dopadu na rozpočet, při kterém průměrná doba setrvání na léčbě sotorasibem činila 8,5 měsíců.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

			Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět	bez	Počet pacientů docetaxel	91	91	91	91	91

intervence	Počet pacientů pemetrexed	15	15	15	15	15
	Náklady docetaxel (Kč)	4 140 499	4 140 499	4 140 499	4 140 499	4 140 499
	Náklady pemetrexed (Kč)	1 650 602	1 650 602	1 650 602	1 650 602	1 650 602
	Náklady celkem (Kč)	5 791 101	5 791 101	5 791 101	5 791 101	5 791 101
Svět s intervencí	Počet pacientů docetaxel	28	10	10	10	10
	Počet pacientů pemetrexed	4	1	1	1	1
	Počet pacientů HI	74	96	96	96	96
	Náklady docetaxel (Kč)	1 251 779	433 307	433 307	433 307	433 307
	Náklady pemetrexed (Kč)	471 600	117 900	117 900	117 900	117 900
	Náklady HI (Kč)	88 015 414	114 169 549	114 169 549	114 169 549	114 169 549
	Náklady VILP	86 926 603	112 769 648	112 769 648	112 769 648	112 769 648
	Náklady celkem (Kč)	89 738 793	114 720 756	114 720 756	114 720 756	114 720 756
	Dopad na rozpočet (Kč)	83 947 692	108 929 655	108 929 655	108 929 655	108 929 655
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč)*		66 476 866	86 043 485	86 043 485	86 043 485	86 043 485
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč)**		120 285 069	120 285 069	120 285 069	120 285 069	120 285 069

Pozn. Počet pacientů uveden po zaokrouhlení na celé číslo

HI – hodnocená intervence

* podíl na trhu 56 % - 72 %

** podíl na trhu 100 %

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 10. 7. 2023 (č. j. sukl164895/2023 a opakovaně dne 11. 7. 2023, č. j. sukl165513/2023) předložil v režimu obchodního tajemství, dokument s názvem AMG_Vyjadreni_HZ2_OT.pdf; oddělené farmaceutické náklady na VILP uvedeny na straně č. 3, Tabulka „Svět s intervencí“, řádek 7 „Náklady VILP“), scénář s aktualizací navrženého finančního ujednání. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Na základě výsledku tohoto scénáře lze uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

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

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS89315/2008	TARCEVA	EGFR+ NSCLC	9,2–35,7 mil. Kč
SUKLS244678/2015	XALKORI	ALK+ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS150522/2015	ALIMTA	NSQ NSCLC	22–22 mil. Kč
SUKLS214514/2016	XALKORI	ALK+ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS296745/2016	OPDIVO	SQ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>

SUKLS265207/2016	TAGRISSO	EGFR+ T790M NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS294556/2016	ZYKADIA	ALK+ NSCLC	21,4–17,6 mil. Kč
SUKLS210036/2016	KEYTRUDA	NSQ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS105703/2017	ALECENSA	ALK+ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS383609/2017	TECENTRIQ	NSCLC bez ALK a EGFR mutací	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS437340/2018	ALECENSA	ALK+NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS305065/2019	ALECENSA	ALK+NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS243996/2019	TAGRISSO	EGFR+ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS98275/2020	KEYTRUDA	NSQ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS84315/2020	OPDIVO	NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS163800/2020	ALUNBRIG	ALK+NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS262700/2020	OPDIVO	NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS76640/2021	TECENTRIQ	NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS302038/2021	KEYTRUDA	NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS344211/2021	ALUNBRIG	ALK+ NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS180669/2022	TECENTRIQ	NSCLC	<i>Dohoda s plátcí</i>

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s výše uvedeným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu, považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.

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 LUMYKRAS v indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací KRAS G12C u populace dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby odhaduje 74 až 96 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 83,9 až 109,0 milionů Kč v prvních pěti letech.

Žadatel předložil v režimu obchodního tajemství scénář s navrženým finančním ujednáním. Při zohlednění uzavřeného finančního ujednání je výsledek příznivější. Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy a lze na základě něj uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav konstatuje, že s ohledem na výše uvedené v části „Posouzení dopadu na rozpočet“ mu nejsou známy skutečnosti, které by vedly k neakceptovatelnému dopadu na rozpočet.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady:

S

P: Přípravek LUMYKRAS je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s mutací KRAS G12C, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

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 tyto podmínky úhrady:

S

P: Sotorasib je hrazen v monoterapii u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium III neoperabilní) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic s mutací KRAS G12C, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

Přípravek je hrazen u pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny. Terapie je hrazena do progresu onemocnění.

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 LUMYKRAS¹, doporučenými postupy¹¹ (specifikace předchozí léčby) a reflektuje některé charakteristiky pacientů zařazených do registrační studie⁴ (stav výkonnosti dle ECOG 0-1, přítomnost aktivních mozkových metastáz, léčba do progresu onemocnění).

K výroku 1:

Ústav léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255414	LUMYKRAS	120MG TBL FLM 240

stanovil na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 7 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **maximální cenu ve výši 137 600,11 Kč.**

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2023.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr druhé a třetí nejnížší ceny výrobce přípravku v zemích referenčního koše (*Švédsko, Finsko*), jelikož nejnížší cena výrobce je nižší o více než 20 % než tento průměr.

Návrh žadatele (204 116,59 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	MFC
0255414	LUMYKRAS 120MG TBL FLM 240	137 600,11 Kč	155 331,12 Kč

K výroku 2:

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255414	LUMYKRAS	120MG TBL FLM 240

zařadil na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky sotorasib pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic.**

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky sotorasib pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic, a proto uvedený přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav stanovil 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 v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 137 600,11 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Stanovení výše úhrady“ 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 je nižší než návrh žadatele (185 908,27 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: Sotorasib je hrazen v monoterapii u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium III neoperabilní) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic s mutací KRAS G12C, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

Přípravek je hrazen u pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny. Terapie je hrazena do progresu onemocnění.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „S“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek splňuje kritéria uvedená v ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, lze jej považovat za vysoce inovativní léčivý přípravek. Dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění se výše a podmínky první dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku stanoví na dobu 3 let.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích 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 je rozhodnutí, resp. jeho část napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

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

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle § 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. Tatiana Švorcová v. r.
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 9.8.2023
Vyhотовeno dne 11.8.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová