



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 00 Praha 2

Praha, (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 20179/2025-5/MIN/KAN



MZDRX01WYJYC

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
L01EX19	0255308	QINLOCK	50MG TBL NOB 1X90

(dále jen „LPVO QINLOCK“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS295576/2024,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČ: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

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

RBP, zdravotní pojišťovna,

se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČ: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

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

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČ: 46354182

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČ: 47114304

všichni výše uvedení společně zastoupeni Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s., se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 63830515 (dále též jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČ: 41197518 (dále též jen „VZP“)

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., Atrium Building Floor 4th Strawinskylaan 30, 1077ZX Amsterdam, Nizozemské království, IČ: 76611027
Zastoupena: **VALUE OUTCOMES s.r.o.,** se sídlem Pernerova 691/42, 18600 Praha 4, IČ: 27079333 (dále též jen „žadatel“ či „MAH“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně,
se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČ: 00444359 (Česká onkologická společnost, dále též jen „odborná společnost“)

Amelie, z.s., se sídlem Šaldova 337/15, 186 00 Praha – Karlín, IČ: 27052141, (dále též jen „pacientská organizace“)

vydává v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. toto

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví souhlasí se stanovením úhrady LPVO QINLOCK z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl319213/2025 ze dne 8. 8. 2025.

Odůvodnění:

Dne 8. 8. 2025 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS295576/2024 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 10. 9. 2025 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb.

na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále jen „LPVO“), upravenou hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39da odst. 3 posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutická účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýza nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a
- j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z upravené hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

Léčivý přípravek (LPVO) QINLOCK obsahuje léčivou látku ripretinib, což je inhibitor tyrozinkinázy receptoru proto-onkogenu KIT a kinázy PDGFRA, určený k léčbě pokročilého gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) u pacientů kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory kinázy, včetně imatinibu. Přípravek má status orphan s platností do 24. 11. 2031.

Účinnost a bezpečnost ripretinibu byla hodnocena v randomizované dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (fáze 3) INVICTUS. Ve studii byl zjištěn medián přežití bez progresu 6,3 měsíců (95 % CI 4,6; 6,9) u pacientů léčených ripretinibem oproti 1,0 měsíci (0,9; 1,7) u pacientů užívajících placebo [HRPFS 0,15 (0,09; 0,25), $p < 0,0001$].

Data z klinické praxe, která by informace a podklady z klinické studie potvrzovala či doplňovala, jsou k dispozici ve formě publikované případové studie z Číny.

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je vzácné nádorové onemocnění. Patří mezi sarkomy měkkých tkání (STS). Roční incidence GIST se odhaduje na 0,4-2 případy na 100 000 obyvatel, prevalence celosvětově je udávána na 13 případů na 100 000 obyvatel.

GIST se nejčastěji vyskytuje s mediánem věku okolo 60. roku života a jeho incidence je lehce vyšší u osob mužského pohlaví. U léčených pacientů s maligním GIST (všech stadií) byl za období 2005–2016 v ČR pozorován medián celkového přežití 9,6 let.

Medián celkového přežití u pokročilého GIST ve čtvrté linii léčby je udáván ve studii INVICTUS 6,6 měsíců u pacientů užívajících placebo, s průměrným věkem 65 let. S ohledem na předpokládanou délku života v 65. roce života dle úmrtnostních tabulek (16,7 let u mužů a 20,43 let u žen, 2023) vede pokročilý GIST při současně používané terapii k významnému zkrácení dožití, a to o 97 %.

Při posuzování nahraditelnosti posuzovaného přípravku jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění byl poradní orgán seznámen s tím, že s ohledem na doporučené postupy (Modrá kniha, ESMO, NCCN) v posuzované indikaci a vyjádření odborné společnosti¹ Ústav identifikoval jako relevantní komparátory následující terapeutické režimy:

- **nejlepší podpůrná léčba (BSC, 65 % pacientů)**
- **a rechallenge (opětovné nasazení) imatinibu (30 % pacientů).**

V rámci BSC jsou používány zejména analgetika, antiemetika, antianemika, megestrol a tekutá výživa – sipping. Imatinib je dle vyjádření odborné společnosti v předmětné indikaci hrazen dle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění a Ústav jej proto, spolu s BSC, považuje pro účely předmětného správního řízení vedeného dle § 39da zákona č. 48/1997 Sb. za relevantní komparátor.

Na základě přímého srovnání ve studii INVICTUS vykazuje LPVO QINLOCK v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou statisticky významně vyšší účinnost v primárním parametru PFS oproti komparátorové terapii placebem (resp. samotnou BSC). Profil bezpečnosti terapie LPVO QINLOCK je zvladatelný, léčba ripretinibem není spojena s významně vyšším výskytem nežádoucích účinků oproti BSC.

Pro srovnání ripretinibu s rechallenge imatinibem byla v rámci řízení k dispozici pouze omezená klinická data ze studie RIGHT, do které byli zařazeni pacienti, kteří zcela neodpovídají cílové populaci pacientů, pro které je žádána úhrada LPVO QINLOCK. Bylo shledáno, že do studie byli zařazeni pacienti předléčení minimálně dvěma předchozími liniemi léčby, přičemž úhrada LPVO QINLOCK je žádána pro pacienty předléčené minimálně třemi liniemi léčby. S ohledem na dostupné důkazy Ústav konzervativně akceptoval závěr žadatele, že účinnost a bezpečnost rechallenge imatinibem je obdobná jako v případě podávání placeba.

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsáný benefit léčby ripretinibem oproti BSC, resp. oproti rechallenge imatinibem, bude mít klinický význam v praxi a posuzovaný přípravek bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době nejvíce preferovanou možností terapie.

Při posouzení celospolečenského významu možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění z Upravené hodnotící zprávy vyplynulo, že celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění spočívá v prodloužení celkového přežití, snížení rizika lokální recidivy, prodloužení bezpříznakového období nebo stabilizace nemoci, snížení morbidity a mortality, což jsou cíle léčby GIST.

¹ vloženo do spisu 9. 1. 2025, č. j. sukl11507/2025

Onemocnění GIST má nepříznivou prognózu. Příznaky GIST jsou různorodé, jedná se např. o břišní diskomfort, intraperitoneální krvácení, krvácení z trávicího traktu nebo únavu související s anémií. U některých pacientů se může objevit akutní břišní příhoda. Kromě gastrointestinálních potíží pacienti s GIST trpí především nedostatkem informací o GIST, obavami z recidivy onemocnění a pocitem omezených možností léčby. Většina nemocných potřebuje pomoc v domácnosti např. s úklidem a přípravou stravy, nicméně dožití pacientů na paliativní péči je krátké, v řádu měsíců, viz podání patientské organizace².

Kromě výše uvedených cílů léčby očekává patientská organizace možnou stabilizaci onemocnění při snesitelných nežádoucích účincích, přičemž velmi pozitivně je vnímaná tabletová forma léku oproti infuzím.

Důkazy k posuzovanému LPVO naznačují potenciál k udržení kvality života a prodloužení doby přežití bez progresu oproti dosavadní standardní léčbě. Uvedený benefit lze považovat dle dostupných informací a vyjádření odborníků a pacientů za klinicky významný.

Vzhledem k nepříznivé prognóze onemocnění a krátké době přežití pacientů, kteří jsou často již v důchodovém věku, lze očekávat, že zahrnutí sociálních dopadů/benefitů má pouze minimální vliv na poměr nákladů a přínosů oproti základnímu scénáři výhradně z pohledu veřejného zdravotního pojištění. Scénáře nákladové efektivity z celospolečenské a vládní perspektivy s ohledem na výše uvedené předloženy nebyly.

Velikost cílové populace pacientů od čtvrté linie léčby je žadatelem odhadována na 41 (z toho 10 ve vyšších liniích léčby) pacientů v 1. roce, 34 (z toho 3 ve vyšších liniích léčby) pacientů v 2. roce a 31 pacientů/rok v 3. až 5. roce. Od třetího roku již pacienti ve vyšších liniích léčby (od páté linie léčby) nejsou uvažováni, jelikož je předpokládáno, že po vstupu LPVO QINLOCK by docházelo od 3. roku k záchytu všech potenciálních pacientů již ve 4. linii.

Při posuzování prokazatelného přínosu na zlepšení kvality života pacienta bylo ze spisu zjištěno, že v podkladové studii INVICTUS byla sledována kvalita života pomocí dotazníků EQ-5D-5L VAS a EORTC QLQ-C3011. Výsledky týkající se dopadu léčby ripretinibem na kvalitu života ukazují numerické zlepšení oproti placebo. Protože však rozdíl nebyl statisticky vyhodnocený, nelze mít za prokázané, že LPVO QINLOCK vede ke zlepšení kvality života pacientů oproti placebo (resp. samotné BSC).

Ve studii RIGHT nebyla účinnost léčby rechallenge imatinibem významně odlišná od placebo. Ústav proto konzervativně akceptoval závěr žadatele, že vliv rechallenge imatinibem na kvalitu života je obdobný jako v případě podávání placebo.

Při posouzení reálných možností pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb byl poradní orgán seznámen s tím, že pacienti budou dle žadatele léčeni v centrech vysoce specializované onkologické péče. Seznam center vysoce specializované onkologické péče v ČR je dostupný na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví.

² vložené do spisu dne 20. 12. 2024, č. j. sukl337342/2024

Pro terapii GIST existují aktualizované české (Modrá kniha) i zahraniční (NCCN, ESMO) doporučené postupy, v nichž je ripretinib v léčbě GIST uveden.

Při projednání analýzy nákladové efektivity Ústav poradní orgán informoval, že po metodické stránce předložená analýza nákladové efektivity vyhovuje standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-028.

Neočištění dat o efekt léčby podávané po progresi (150 mg 1x či 2x denně) v ramenu ripretinibu bylo vyváženo volbou konzervativnější funkce pro extrapolaci dat o celkovém přežití (OS). Přesný rozsah vlivu zahrnutí neočištěných dat přesto zůstává nejistý. Modelovaný benefit tak do jisté míry koriguje výhody Ústavu přínosu v parametru celkového přežití, které není očištěno o potenciálně pozitivní vliv léčby za horizontem progresu onemocnění.

K výsledku ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC) Ústav v upravené hodnotící zprávě uvedl, že na základě modelace v celoživotním horizontu (20 let) v základním scénáři se inkrementální benefit jeví ve výši 1,33 QALY a 1,99 LYG a inkrementální náklady 4 411 109 Kč, inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) je tedy ve výši 3 316 624 Kč/QALY. Výsledek ve srovnání s rechallenge režimem imatinibem byl poradnímu orgánu představen v režimu obchodního tajemství.

Analýza z celospolečenské a vládní perspektivy nebyla předložena.

Při posuzování předpokládaného dopadu do rozpočtu zohledňujícího veřejný zájem poradní orgán shledal, že po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27.

Analýza dopadu na rozpočet z perspektivy plátců zdravotního pojištění ve srovnání s komparátory BSC a rechallenge režimem imatinibem odhaduje 33 až 28 nově léčených pacientů v 1.–5. roce a ukazuje výsledek ve výši 84,3 až 130,0 milionů Kč v prvních pěti letech. Celkové roční náklady na jednoho pacienta léčeného LPVO QINLOCK jsou 6 193 845 Kč, léčeného samotnou BSC 44 156 Kč (v ramenu komparátoru). Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské a vládní perspektivy nebyla předložena.

Uvedené výsledky nezohledňují nově uzavřená finanční ujednání u LPVO QINLOCK, s jejichž výsledky byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství. Při jejich zohlednění by výsledky byly příznivější.

Při zhodnocení podmínek úhrady z prostředků zdravotního pojištění Ústav poradní orgán informoval, že neakceptoval návrh žadatele, že ripretinib bude hrazen, dokud je pozorován klinický přínos léčby. V souladu se stanoviskem odborné společnosti Ústav omezil úhradu ripretinibu pouze do progresu onemocnění (nebo do projevů nepřijatelné toxicity).

O existenci a výsledcích ujednání mezi držitelem a pojišťovnami byl poradní orgán informován v režimu obchodního tajemství.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady (změny jsou vyznačeny **tučně**):

S

***P:** Ripretinib je hrazen v léčbě dospělých pacientů s pokročilým gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST) se stavem výkonnosti dle ECOG 0-2, kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory kinázy, včetně imatinibu a u kterých došlo po předchozí léčbě k progresi nebo kteří tuto léčbu prokazatelně netolerovali. Léčba ripretinibem je hrazena **do progresse onemocnění nebo do projevů nepříjemné toxicity**.*

Indikační omezení:

Ústav stanovil podmínky úhrady v souladu se zněním platného SmPC, registrační studií a doporučenými postupy. V souladu se stanoviskem odborné společnosti³ Ústav omezil úhradu ripretinibu do progresse onemocnění, jako u jiných cílených léků (např. LP STIVARGA s obsahem regorafenibu, který je indikován v linii terapie předcházející LPVO QINLOCK).

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán jednohlasně shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO QINLOCK za souladné s veřejným zájmem a doporučil ministerstvu souhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu s ohledem na uzavřená smluvní ujednání se zdravotními pojišťovnami.

Poradní orgán rozhodl s vědomím, že LPVO QINLOCK je určen pro omezený počet pacientů, je podáván perorálně v domácím prostředí, a i když není kurativní, umožňuje signifikantní prodloužení doby přežití bez progresse onemocnění v dobré kvalitě. Poradní orgán jednomyslně doporučil zařazení tohoto přípravku do úhrad, s vědomím, že důkazy ve spisu prokázaly jeho účinnost ve 4. linii léčby, pro kterou neexistuje jiná alternativa a kde je zjevná nenaplněná medicínská potřeba. Jako jediný inhibitor kinázy kontrolující léze inhibuje jak kinázy wild typu (primární), tak mutantní kinázy KIT a PDGFRA (sekundární – získané mutace).

Navíc stav pacientů vyžaduje rychlé nasazení léčby, což individuální žádosti podle § 16 neumožňují dostatečně flexibilně. K pozitivnímu doporučení přispěly i výsledky smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami, díky nimž je předpokládán dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění příznivější nejen ve srovnání s upravenou hodnotící zprávou Ústavu, ale i ve srovnání s aktuální praxí úhrad podle § 16.

Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., tedy souhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl319213/2025 ze dne 8. 8. 2025.

³ vloženo do spisu 9. 1. 2025, č. j. sukl11507/2025

Ministerstvo plně souhlasí s doporučením poradního orgánu (viz výše) a stejně jako tento orgán vnímá, že důkazy ve spise jsou přesvědčivé ve prospěch zařazení LPVO QINLOCK do systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění. Byť se jedná o malý počet pacientů a předpokládaná doba léčby je v řádu měsíců, jedná se aktuálně o jedinou dostupnou léčebnou terapii pro 4. linii léčby s nenaplněnou medicínskou potřebou vzácného nádorového onemocnění. Účinnost a bezpečnost ripretinibu byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (fáze 3) INVICTUS. Ve studii byl zjištěn medián přežití bez progresu 6,3 měsíců u pacientů léčených ripretinibem oproti 1,0 měsíci u pacientů užívajících placebo. Celkové odpovědi dosáhlo 9,4 % pacientů, medián celkového přežití byl 15,1 měsíců u pacientů léčených LPVO QINLOCK oproti 6,6 měsíců u pacientů užívajících placebo.

Prokázána byla rovněž krucální nutnost rychlého nasazení léčby, kterou nelze skloubit s procesem individuálních žádostí prostřednictvím § 16 zákona č. 48/1997 Sb. V neposlední řadě celý set argumentů podporuje i ekonomická stránka úhrad, která je díky uzavřeným smluvním ujednáním příznivější než aktuální praxe.

Poučení:

Proti tomuto závaznému stanovisku lze brojít v rámci odvolání proti meritornímu rozhodnutí Ústavu. O potvrzení nebo změně závazného stanoviska rozhoduje ministr zdravotnictví jakožto nadřízený správní orgán ministerstva zdravotnictví. Nezákonné závazné stanovisko lze podle § 149 odst. 6 správního řádu zrušit nebo změnit v přezkumném řízení.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví