



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

V Praze, (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 7385/2025-5/MIN/KAN



MZDRX01VR27E

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	Doplňek názvu
L01XX62	0271709	TIBSOVO	250MG TBL FLM 60

(dále jen „LPVO TIBSOVO“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS7580/2024,

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 „žadatel“ či „VZP“)

Les Laboratoires Servier, se sídlem rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Francouzská republika, IČ: 085480796 50,
Zastoupena: **SERVIER s.r.o.,** se sídlem Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, IČ: 61467219 (dále též jen „MAH“)

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

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

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

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví nesouhlasí se stanovením úhrady LPVO TIBSOVO z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl96280/2025 ze dne 18. 3. 2025.

Odůvodnění:

Dne 18. 3. 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. SUKLS7580/2024 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 16. 4. 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) TIBSOVO (obsahující léčivou látku ivosidenib) je dle SmPC indikován k léčbě:

- a) v kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (**dále jen „AML“**) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii;
- b) k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie (**dále jen „CCA“**)

Níže v textu budou příslušné pasáže vždy uvedeny zkratkami onemocnění, k jejichž léčbě je LPVO indikován.

Při posuzování závažnosti onemocnění, k jehož léčbě je posuzovaný LPVO určen, z podkladů ve spise vyplynulo, že:

AML (akutní myeloidní leukémie) je rychle progredující onemocnění, které má zásadní vliv na snížení kvality života a zejména na zkrácení očekávané délky života. AML s mutací izocitrát dehydrogenázy IDH1-R132 se pojí spíše s vyšším věkem, její vliv na prognózu onemocnění se jeví jako negativní. Medián věku pacientů v registrační studii AGILE2 dosahoval 76 let (což je věk, v němž očekávaná doba dožití dosahuje cca 9 let u mužů a cca

11 let u žen). Onemocnění tedy výrazně zkracuje očekávanou délku života (v mediánu) z cca 10 let na cca 2 roky.

CCA (cholangiokarcinom) je vysoce fatální zhoubný nádor epitelových buněk žlučových cest, který vede ke snížení kvality života a zejména k významnému zkrácení očekávané délky života.

Onemocnění je obvykle diagnostikováno u starších pacientů (70 let věku), přičemž přibližně 40 % nádorů je zachyceno v metastatickém stádiu. Odhadované pětileté přežití se pohybuje kolem 5–15 % při zohlednění všech pacientů a liší se podle stadia: 50 % u stadia I, 30 % u stadia II, 10 % u stadia III a 0 % u stadia IV¹⁸.

Medián celkového přežití v registrační studii (ClarIDHy) dosahoval u pacientů léčených ASC 5,1 měsíců, s průměrným věkem 63 let. S ohledem na předpokládanou délku života v 63. roce života dle úmrtnostních tabulek (17,5 let u mužů a 21,5 let u žen, 2022) vede pokročilý CCA při současně používané terapii k významnému zkrácení dožití, a to z cca 19 let na cca 5 měsíců.

Ze spisové dokumentace vyplynulo, že pro **AML** dosavadní klinický program zahrnuje zejména jednu dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou multicentrickou randomizovanou studii fáze III, AGILE, na jejímž základě získal léčivý přípravek standardní registraci.

Studie doložila pro posuzovaný kombinační režim ivosidenib + azacitidin oproti samotnému azacitidinu (+placebo) významný přínos pro přežívání pacientů bez sledované události (HREFS 0,33) a pro celkové přežití (HROS 0,44; medián 24,0 měs. oproti 7,9 měs.).

Data z klinické praxe v ČR, která by informace a podklady z klinických studií potvrzovala či doplňovala, nejsou dosud k dispozici. Předběžné výstupy z klinické praxe v USA nicméně dokládají vyšší účinnost kombinace ivosidenib + hypometylační činidlo (včetně azacitidinu) oproti kombinaci na bázi venetoklaxu.

Ze spisové dokumentace vyplynulo, že pro **CCA** byla účinnost a bezpečnost ivosidenibu založena na multicentrické randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (ClarIDHy), na jejímž základě získal léčivý přípravek standardní registraci¹.

Studie doložila významný přínos ivosidenibu oproti placebo v primárním cílovém parametru PFS (hodnoceno IRC) s HRPFS 0,37 (95% CI: 0,25-0,54; p<0,0001) a mediánem PFS 2,7 měsíce (95% CI: 4,6-4,2) vs. 1,4 měsíce (95% CI 1,4-1,6).

Medián OS v rameni ivosidenibu bez adjustace na cross-over byl 10,3 měsíce (95% CI 7,8-12,4) vs. 7,5 měsíce (95% CI 4,8-11,1) v rameni placebo s HROS 0,79 (95% CI: 0,56-1,12; p=0,09). Po adjustaci na cross-over byl medián OS v rameni placebo 5,1 měsíce (95% CI: 3,8-7,6) s HROS 0,49 (95% CI 0,34-0,70; p<0,001). Rozdíl mediánů OS mezi ivosidenibem a placebem se zohledněním očištění crossover OS činil 5,2 měsíců.

Data z klinické praxe v ČR, která by informace a podklady z klinických studií potvrzovala či doplňovala, nebyla k dispozici.

¹ datum registrace: 5. 5. 2023

Při posuzování nahraditelnosti posuzovaného přípravku jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění byl poradní orgán seznámen s tím, že:

pro **AML**, s ohledem na doporučené postupy (Červená kniha, NCCN) v posuzované indikaci a vyjádření České hematologické společnosti², Ústav za relevantní komparátory považuje následující režimy terapie:

- a) kombinační režim venetoklax + azacitidin (hrazen v režimu první dočasné úhrady, na základě rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS153707/2022);
- b) monoterapii nízkodávkovaným cytarabinem;
- c) monoterapii azacitidinem.

Dle podkladů shromážděných ve spise lze přípravek porovnat s jednotlivými režimy současného standardu léčby. K přidané terapeutické hodnotě přípravku, i s přihlédnutím ke kvalitě důkazů, se lze vyjádřit ve srovnání se všemi obvykle užívanými a zároveň hrazenými léčebnými alternativami, tj. relevantními komparátory.

Oproti monoterapii azacitidinem vyhodnotil Ústav kombinaci s posuzovaným léčivým přípravkem (na základě randomizované kontrolované studie fáze 3) v parametrech EFS i OS jako terapii významně účinnější.

Oproti monoterapii nízkodávkovaným cytarabinem se kombinace s posuzovaným léčivým přípravkem (na základě nepřímého srovnání předloženého v OT) Ústavu jeví rovněž jako významně účinnější v parametrech EFS i OS.

Oproti kombinaci venetoklax + azacitidin vyhodnotil Ústav kombinaci s posuzovaným léčivým přípravkem (na základě nepřímého srovnání předloženého pod obchodním tajemstvím) jako terapii se srovnatelnou účinností (s tendencí k vyšší účinnosti v parametru EFS, jako statisticky významně účinnější v parametru OS).

Profil bezpečnosti kombinační terapie s LPVO TIBSOVO se Ústavu jeví za srovnatelný s bezpečnostním profilem komparátorových režimů, pouze s výskytem prodloužení intervalu QT na EKG (u cca 10 % léčených), zatímco u monoterapie azacitidinem, LDAC či u kombinace venetoklax+azacitidin prodloužení QT nebylo v registračních studiích hlášeno.

Pro **CCA**, na základě doporučených postupů (Modrá kniha, ESMO, NCCN) a vyjádření ČOS³, považuje Ústav v posuzované indikaci za relevantní komparátory následující režimy:

- a) podpůrnou léčbu (BSC),
- b) FOLFOX (oxaliplatina, 5-fluoruracil, leukovorin);
- c) FOLFIRI (irinotekan, 5-fluoruracil, leukovorin).

Dle podkladů shromážděných ve spise Ústav konstatoval, že přípravek lze porovnat s jednotlivými režimy současného standardu léčby. K přidané terapeutické hodnotě

² č. j. sukl23235/2024

³ č.j. sukl158551/2024

přípravku, i s přihlédnutím ke kvalitě důkazů, se lze vyjádřit ve srovnání se všemi obvykle užívanými a zároveň hrazenými léčebnými alternativami, tj. relevantními komparátory.

Oproti placebo (ASC) je terapie ivosidenibem (na základě randomizované kontrolované studie fáze 3) v parametrech PFS i OS významně účinnější.

Oproti režimu FOLFOX (+ASC) nebyl na základě nepřímého srovnání benefit ivosidenibu prokázán jako statisticky významný (numericky vyšší účinnost v parametru OS bez statistické významnosti). Ústav proto vyhodnotil ivosidenib vzhledem k režimu FOLFOX jako srovnatelně účinný.

Režim FOLFIRI byl prokázán jako srovnatelně účinný s režimem FOLFOX. Ústav proto pro doložení komparativní účinnosti ivosidenibu vs. FOLFIRI akceptuje výsledky nepřímého srovnání ivosidenibu vs. FOLFOX. Ústav postupoval ve stanovení komparátorů obdobně jako ve správním řízení sp. zn. SUKLS75487/202424, ve kterém je posuzovaná obdobná populace pacientů.

Z hlediska bezpečnosti vykazoval LPVO TIBSOVO vyšší četnost výskytu NÚ stupně ≥ 3 ve srovnání s ASC (53 % vs. 37 %) a nižší četnost ve srovnání s režimem FOLFOX (53 % vs. 69 %), s vyšším výskytem hematologické toxicity v režimu chemoterapie.

Při posouzení celospolečenského významu možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění z Upravené hodnotící zprávy vyplynulo, že:

Populace pacientů navržená k úhradě LPVO TIBSOVO trpí nevléčitelným rychle progredujícím onemocněním **AML**, proto celospolečenský význam Ústav spatřuje v prodloužení života pacientů.

S ohledem na věkovou strukturu pacientů vhodných k terapii, kde převažují (s ohledem na výskyt IDH1 mutace ve vyšším věku) pacienti starší a v důchodovém věku (vstupní věk pacientů v registrační studii činil 75-76 let), i na skutečnost, že onemocnění významným způsobem zkracuje očekávanou délku života (na samotném azacitidinu s mediánem přežití cca 8 měsíců, na posuzovaném režimu s ivosidenibem 24 měsíců), nelze předpokládat významnější dopad na prostředky sociálního zabezpečení.

Prevalence AML byla akceptována Výborem pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění (EMA) jako přibližně 1,1 pacientů / 10 000 obyvatel Evropské unie (viz TIBSOVO Orphan Maintenance Assessment Report), hodnota prevalence specifická pro Českou republiku a onemocnění s přítomností mutace IDH1 není k dispozici. Incidenci AML v České republice za rok 2022 odborná společnost odhadla⁴ na 350 pacientů, s 12% četností výskytu mutace IDH1 a nevhodnost k léčbě intenzivními režimy cca v 50 %, což znamená cca 21 nově diagnostikovaných pacientů s AML a mutací IDH1 ročně.

S ohledem na skutečnost, že k progresi či relapsu onemocnění dochází i navzdory léčbě do 6 měsíců, lze i velikost cílové populace odhadovat na 21 pacientů léčených ročně v české klinické praxi a penetrance na trh představovala 85 až 95 %, což odpovídá celkem 18 až 20 pacientů léčených v prvních pěti letech, jedná se o seniorní pacienty.

⁴ dokument „Zpráva – Česká hematologická společnost Tibsovo 2023.pdf“ č. j. sukl23235/2024

Dopad na systém sociálního zabezpečení lze, i ve srovnání s dopadem na systém zdravotního pojištění popsaným níže, považovat za minimální. Náklady na zdravotní pomůcky jsou zanedbatelné.

Scénáře nákladové efektivity z celospolečenské a vládní perspektivy s ohledem na předpokládaný minimální vliv na poměr nákladů a přínosů oproti základnímu scénáři výhradně z pohledu veřejného zdravotního pojištění předloženy nebyly.

Jelikož má onemocnění **CCA** významný negativní dopad zejména na očekávanou délku a kvalitu života pacientů, je cílem léčby vyloučit negativní vliv chemoterapie, která je dle patientské organizace u pacientů s nádory zažívacího traktu velmi těžce snášena, a prodloužení života o dobu nezbytnou pro nemocné a jejich rodinu k adaptaci, vyrovnání se se situací a zajištění nezbytných věcí.

S ohledem na věkovou strukturu pacientů vhodných k terapii, kde převažují pacienti starší a v důchodovém věku, a zejména na skutečnost, že onemocnění významným způsobem zkracuje očekávanou délku života (léčba ASC s mediánem přežití cca 5 měsíců, ivosidenibem 10 měsíců), nelze předpokládat významnější dopad na prostředky sociálního zabezpečení.

CCA představuje ~ 3 % všech gastrointestinálních tumorů a 10–15 % hepatobiliárních malignit, s prevalencí 1,3/10 000 obyvatel v EU a incidencí ~0,3–6 na 100 000 obyvatel/rok. IDH1 mutace se vyskytuje téměř výhradně u intrahepatálního CCA s prevalencí přibližně 16–19 %.

V ČR činila v roce 2021 incidence nádorů žlučníku a žlučových cest ve stádiu III+IV (C23, C24) 3,6/100 000 (378 případů), s maximem výskytu u pacientů ve věku 75 let. Incidence zhoubných nádorů intrahepatálních žlučových cest (C22.1) je odhadována na 1,6/100 000 (169 případů ročně).

Velikost cílové populace byla na základě publikace Dušek et al, 2019, odhadnuta na 20 pacientů ročně a penetrace na trh představovala 85 až 95 %, čemuž odpovídá celkem 17 až 19 pacientů léčených v prvních pěti letech.

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.

Při posuzování prokazatelného přínosu LPVO TIBSOVO na zlepšení kvality života pacienta, bylo ze spisu zjištěno, že:

V souvislosti s **AML** byla v podkladové studii sledována kvalita života, a to pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30, výstupy svědčí o tendenci k pozitivnímu vlivu léčby na kvalitu života léčených, avšak bez dosažení statistické významnosti. Poradnímu orgánu nebyly dostupné podklady umožňující porovnat kvalitu života pacientů léčených posuzovanou kombinací a pacientů léčených dalšími komparátorovými režimy (monoterapie LDAC a kombinace venetoklax+azacitidin).

V souvislosti s **CCA** byl dle Ústavu pozitivní vliv léčby ivosidenibem na kvalitu života prokázán v registrační studii pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BIL21.

U pacientů léčených ivosidenibem byly zachovány fyzické a emocionální funkce, zatímco u pacientů ve skupině s placebem došlo k jejich zhoršení.

Poradnímu orgánu nebyly dostupné podklady umožňující porovnat kvalitu života pacientů léčených ivosidenibem a pacientů léčených dalšími komparátorovými režimy (FOLFOX+ASC, příp. FOLFIRI+ASC).

Při posouzení reálných možností pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb bylo zjištěno, že terapii LPVO TIBSOVO by pro pacienty **AML** bylo vhodné podávat v centrech specializované hematologické péče, zatímco pro pacienty **CCA** v centrech vysoce specializované onkologické péče⁵.

V rámci zhodnocení doporučených postupů odborných institucí a příslušných odborných společností bylo zjištěno, že pro terapii onemocnění **AML** existují aktuální české (Červená kniha, 2023) i americké doporučené postupy (NCCN, verze 2.2024). Rovněž ivosidenib v léčbě **CCA** s IDH1 aberací je uveden v českých (Modrá kniha) a zahraničních doporučených postupech (NCCN, ESMO).

Při projednání analýzy nákladové efektivity poradní orgán zjistil, že:

Předložené analýzy v souvislosti s **AML** po metodické stránce vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-28.

K výsledku Ústav uvedl, že na základě modelace v celoživotním 24letém horizontu v základním scénáři se inkrementální benefit jeví ve výši 2,22 QALY a 3,23 LYG a inkrementální náklady 8 924 107 Kč ve srovnání s monoterapií azacitidinem (AZA), tedy inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) je ve výši 4 011 639 Kč/QALY.

Ve srovnání s komparátory venetoklax + azacitidin (VENE+AZA) se inkrementální benefit jeví ve výši 0,98 QALY a 1,34 LYG a inkrementální náklady 6 187 722 Kč, tedy ICER je ve výši 6 298 082 Kč/QALY a ve srovnání s monoterapií LDAC se inkrementální benefit jeví ve výši 2,34 QALY a 3,42 LYG a inkrementální náklady 9 556 793 Kč, tedy ICER je ve výši 4 087 109 Kč/QALY.

Alternativní scénáře z dalších perspektiv nebyly žadatelem předloženy. Průměrný vstupní věk pacientů v registrační studii činil 75-76 let, tj. byl vyšší než aktuální průměrný věk odchodu do důchodu. Žadatel proto považuje náklady spojené se ztrátou pracovní produktivity a dopady na systém sociálního zabezpečení ve formě invalidních důchodů za zanedbatelné. Ústav toto zdůvodnění akceptoval, vzhledem k pokročilému věku léčených pacientů nelze očekávat významný dopad posuzované terapie na systém sociálního zabezpečení.

I v souvislosti s **CCA** Ústav konstatoval, že po metodické stránce předložené analýzy, až na drobné detaily týkající se doby setrvání na léčbě (Ústav preferuje modelaci setrvání na léčbě dle podkladové studie) a nákladů na testování, vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-28.

⁵ Seznamy center vysoce specializované péče jsou dostupné na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví ČR.

K výsledku Ústav uvedl, že na základě modelace v celoživotním 5letém horizontu v základním scénáři se inkrementální benefit jeví ve výši 0,365 QALY a 0,514 LYG a inkrementální náklady 2 328 567 Kč ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC), tedy inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) je ve výši 6 376 555 Kč/QALY. Ve srovnání s režimy FOLFOX a FOLFIRI představuje LP TIBSOVO při alespoň srovnatelné účinnosti vyšší náklady, a to o 2 067 894 Kč ve srovnání s režimem FOLFOX a 2 022 674 Kč ve srovnání s režimem FOLFIRI.

Alternativní scénáře z dalších perspektiv nebyly žadatelem předloženy. Ústav zdůvodnění, že vzhledem k pokročilému věku léčených pacientů nelze očekávat významný dopad posuzované terapie na systém sociálního zabezpečení, akceptuje.

Pro analýzu nákladové efektivity **AML** i **CCA** platí, že výše uvedené výsledky nezohledňují uzavřená finanční ujednání, s jejichž výsledky byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství. Při jejich zohlednění by výsledky byly příznivější.

Při posuzování předpokládaného dopadu do rozpočtu zohledňujícího veřejný zájem poradní orgán shledal, že:

AML – po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku TIBSOVO + azacitidin z perspektivy plátců zdravotního pojištění ve srovnání s komparátory venetoklax + azacitidin (VENE+AZA), monoterapie azacitidinem a monoterapie LDAC odhaduje 18 až 20 léčených pacientů v 1.–5. roce a ukazuje výsledek ve výši 32,7 až 135,3 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného TIBSOVO + azacitidin odpovídaly 6 852 000 Kč, léčeného AZA 307 491 Kč, VENE + AZA odpovídaly 1 672 805 a léčeného LDAC pak 3 477 Kč. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřená finanční ujednání. Při jejich zohlednění by výsledky byly příznivější.

Alternativní scénáře z dalších perspektiv nebyly žadatelem předloženy. Průměrný vstupní věk pacientů v registrační studii činil 75-76 let, tj. byl vyšší než aktuální průměrný věk odchodu do důchodu. Žadatel proto považuje náklady spojené se ztrátou pracovní produktivity a dopady na systém sociálního zabezpečení ve formě invalidních důchodů za zanedbatelné. Ústav toto zdůvodnění akceptuje, vzhledem k pokročilému věku léčených pacientů nelze očekávat významný dopad posuzované terapie na systém sociálního zabezpečení.

CCA – po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27, vyhovují pouze zčásti. Konkrétně měl Ústav výhrady proti způsobu odhadu počtu pacientů, který upravil na odhad 17 až 19 nově léčených pacientů v následujících pěti letech, oproti žadatelem uvažovaném počtu 34 až 38 pacientů.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku TIBSOVO z perspektivy plátců zdravotního pojištění ve srovnání s komparátory BSC (nejlepší podpůrná léčba), FOLFOX a FOLFIRI odhaduje 17 až 19 nově léčených pacientů v 1.–5. roce a ukazuje výsledek ve výši 25,9 až 40,3 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LPVO TIBSOVO odpovídaly 2 155 252 Kč, léčeného BSC 0 Kč, režimem FOLFOX 42 595 Kč

a léčeného režimem FOLFIRI 87 814 Kč. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřená finanční ujednání. Při jejich zohlednění by výsledky byly příznivější.

O existenci ujednání mezi držitelem a pojišťovnami Ústav obdržel informaci a poradnímu orgánu ji poskytl v režimu obchodního tajemství.

Alternativní scénáře z dalších perspektiv nebyly žadatelem předloženy. Ústav zdůvodnění, že vzhledem k pokročilému věku léčených pacientů nelze očekávat významný dopad posuzované terapie na systém sociálního zabezpečení, akceptuje.

Při zhodnocení podmínek úhrady z prostředků zdravotního pojištění Ústav:

AML – akceptoval návrh žadatele k podmínkám úhrady, který je v souladu se zněním platného SmPC a doporučeními NCCN, avšak přikročil k jejich upřesnění ve smyslu bližší specifikace stavu výkonnosti pacientů „ECOG 0-2“, a to v souladu s designem registrační studie. Ústav dále upřesnil podmínky ukončení úhrady do progresu nebo relapsu onemocnění, či nepřijatelné toxicity (rovněž dle registrační studie).

CCA – akceptoval návrh žadatele k podmínkám úhrady s úpravou indikačního omezení (specifikace mutace IDH1 R132), v souladu se zněním platného SmPC a registrační studií.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona č. 48/1997 Sb. a § 34 odst. 1 a odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhl stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: *Ivosidenib je hrazen*

1) *v kombinaci s azacitidinem u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní chemoterapii. Jedná se o pacienty v dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-2), kteří dosud nebyli léčeni hypometylačními látkami.*

2) *v monoterapii u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s IDH 1 R132 mutací, kteří byli léčeni alespoň jednou systémovou terapií a mají výkonnostní stav (ECOG) 0-1.*

Pro obě indikace platí: Léčba je hrazena do progresu nebo relapsu onemocnění, či do výskytu nezvládnutelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.

Indikační omezení:

AML

Ústav navrhl stanovit podmínky úhrady v souladu s návrhem žadatele a se zněním platného SmPC, v němž je specifikována IDH1 mutace jako R132 (v souladu s mutačním profilem pacientů léčených v registrační studii). Ústav dále (v souladu s designem registrační studie) specifikuje v podmínkách úhrady stav výkonnosti pacientů vhodných k léčbě posuzovanou kombinací (ECOG 0-2) a rovněž specifikuje omezení úhrady do progresu nebo relapsu onemocnění či do nepřijatelné toxicity. Oproti první hodnotící zprávě Ústav přehodnotil možnost limitace úhrady selháním terapie (tj. nedosažením kompletní odpovědi do 24 týdnů), jelikož v registrační studii byli pacienti léčeni i v případě nedosažení kompletní odpovědi do dané lhůty, pokud měli z léčby stále klinický přínos.

CCA

Ústav navrhl stanovit podmínky úhrady v souladu se zněním platného SmPC, v němž je specifikována IDH1 mutace jako R132 (v souladu s mutačním profilem pacientů léčených v registrační studii).

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán neshledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO TIBSOVO za souladné s veřejným zájmem a **nedoporučil ministerstvu zdravotnictví souhlasit se stanovením úhrady pro žádnou z výše uvedených indikací**. Při hlasování nezískala ani jedna z indikací většinový počet hlasů.

Poradní orgán přihlédl k důkazům ve spise a po jejich vyhodnocení převážil názor, že přínos hodnocené léčebné intervence nepřináší jednoznačně vyšší účinnost než zavedené, dostupné a plně hrazené režimy léčby u pacientů v daných indikacích. Dopad do systému úhrad veřejného zdravotního pojištění je tak neakceptovatelný, neboť není vyvážen skutečně statisticky významnými a přesvědčivými přínosy založenými na přímých datech.

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že nebyly předloženy důkazy o účinnosti, které by ospravedlnily tak dramatické navýšení nákladů ve srovnání s léčebnými režimy, které jsou pro pacienty k dispozici a jsou již z veřejného zdravotního pojištění hrazené (pro AML venetoklax+azacitidin a pro CCA FOLFOX+ASC, resp. FOLFIRI+ASC).

Poradní orgán vzal v úvahu, že se v souvislosti s LPVO spekuluje o době přežití až 12 měsíců, což by u výše uvedených diagnóz bylo zcela jistě významným posunem. Rovněž přihlédl ke skutečnosti, že se v předmětné diagnóze jedná o křehké pacienty, avšak rozhodl s vědomím faktu, že na základě předložených důkazů nelze odpovědně říct, že je za daných okolností prokázán veřejný zájem. V potaz byl vzat i fakt, že úhrada této léčby je individuálně v současnosti možná na základě individuálních žádostí o úhradu posouzených v režimu § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění při doložení přítomnosti geneticky potvrzené mutace a nemožnosti léčebně využít dostupné alternativy nebo při jejich selhání.

Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb., tedy nesouhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. suk196280/2025 ze dne 18. 3. 2025.

Ministerstvo se plně ztotožňuje s doporučením vyjádřeným poradním orgánem (viz výše) a stejně jako poradní orgán vnímá že, v upravené hodnotící zprávě je řada tvrzení, která však, po důkladném prostudování důkazů ve spise, nejsou podložena.

Hodnocení přínosu předmětného LPVO pro obě posuzované diagnózy je zatíženo řadou nejistot. Tyto jsou způsobeny zejména srovnáváním benefitů na nepřímých datech, což zpochybňuje statistickou významnost těchto důkazů. Např. v části týkající se AML bylo ve zprávě uvedeno, že oproti kombinaci venetoklax + azacitidin se kombinace posuzovaným léčivým přípravkem jeví (na základě nepřímého srovnání předloženého pod obchodním tajemstvím) jako terapie *statisticky významně účinnější v parametru OS*. Jak ale v rámci ústního projednání zjistil poradní orgán, pro toto tvrzení nebyly předloženy důkazy.

Ministerstvo se přiklonilo i k názoru části členů poradního orgánu, podle nichž by úmrtnost pacientů hodnocená v předložených analýzách neměla být nižší než úmrtnost obecné

populace. Jedná se o příklad argumentace, která nepodloženě nadhodnocuje přínos popisované terapie.

Ministerstvo je v souladu s názorem poradního orgánu v tom, že násobně vyšší cena posuzovaného LPVO není kompenzována adekvátními benefity v léčbě, neboť předložené důkazy nejsou založené na dostatečných datech a nejsou statisticky významné.

Jako již v několika projednávaných případech v minulosti, i nyní je na místě připomenout, že s odpovědností za zajištění zdravotních služeb pro všechny pojištěnce v České republice je ministerstvo toho názoru, že je nutné postupovat se větší odpovědností ve vztahu k omezeným zdrojům, jež má fond veřejného zdravotního pojištění k dispozici. Otázka vývoje a financování zdravotní péče tak vždy bude o hledání míry balance mezi vhodnou mírou státní regulace a ponecháním volné ruky trhu.

Poučení:

Proti tomuto závaznému stanovisku lze brojit 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